

Adolf Dieudonné

Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie

Siebente Auflage


UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
No
BIOLOGY LIBRARY



Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie.

Zusammenfassende Übersicht über die Immunitätslehre.

Von

Prof. Dr. A. Dieudonné

Ministerialrat und Medizinalreferent im K. Bayer. Staatsministerium des Innern.

Siebente umgearbeitete Auflage.



Leipzig

Verlag von Johann Ambrosius Barth

1911.

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig.

Vorwort zur siebenten Auflage.

Trotz des kurzen Zeitraumes seit dem Erscheinen der sechsten Auflage waren wieder, entsprechend den raschen Fortschritten der Wissenschaft, eine Reihe von Ergänzungen und Verbesserungen in allen Teilen notwendig; insbesondere sind unsere Anschauungen und Kenntnisse über den praktischen Wert der Serumdiagnose der Syphilis (Wassermannsche Reaktion), sowie über die Anaphylaxie geklärt und erweitert worden. Bei der wissenschaftlichen und praktischen Bedeutung der Anaphylaxie ist diese eingehender besprochen, doch wurde nur das wissenschaftlich bereits Feststehende aufgenommen. Neu eingefügt ist ferner ein kurzes Kapitel über Chemotherapie und Antifermentserumbehandlung. Durch Ausscheidung minder wichtiger Abschnitte ist es gelungen, das Buch auf seinem seitherigen mäßigen Umfange zu erhalten; dem Praktiker, für den es in erster Linie bestimmt ist, wird dies erwünscht sein.

Herrn Professor Dr. Weichardt in Erlangen und Oberarzt Dr. Waldmann in München spreche ich für die freundliche Unterstützung meinen besten Dank aus.

München, im Dezember 1910.

A. Dieudonné.

Vorwort zur ersten Auflage.

Durch die Einführung der Serumtherapie in die Praxis hat sich das Interesse für die Lehre von der Immunität auch weit über die bakteriologischen Kreise hinaus verbreitet. Die Literatur über diesen Gegenstand ist im Laufe besonders der letzten Jahre derartig angewachsen und außerdem in den verschiedensten Zeitschriften so zerstreut, daß es für den nicht speziell mit diesen Fragen beschäftigten Arzt schwierig ist, dieselbe zu übersehen. Wenn ich nun, einer Aufforderung der Verlagsbuchhandlung folgend, es unternehme, eine zusammenfassende Übersicht über den jetzigen Stand der Lehre von der Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Blutserumtherapie zu geben, so bin ich mir wohl bewußt, daß dieselbe bei dem großen vorliegenden Material auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen kann. Speziell bei der Serumtherapie ist gerade in der allerneuesten Zeit unter dem Einfluß des Erfolges des Diphtherieheilserums eine wahre Hochflut von teilweise nur vorläufigen Mitteilungen erschienen, von denen leicht die eine oder andere übersehen werden konnte. Trotzdem, hoffe ich, wird sich das Werkchen zur raschen Orientierung auf dem Gebiete der Immunitätslehre eignen.

Berlin, im September 1895.

A. Dieudonné.

Inhaltsverzeichnis.

IV. Blutserumtherapie.

Einleitung.

Unter Immunität verstehen wir die schon seit langem bekannte und alltäglich zu beobachtende Erscheinung, daß sich gewisse Individuen oder ganze Tierklassen unter genau denselben Bedingungen einer Infektion gegenüber widerstandsfähig zeigen, welche für andere verderblich ist. Mit der Erforschung der Ätiologie der Infektionskrankheiten, die eine Isolierung der Krankheitserreger und dadurch die Gewinnung von künstlichem Impfmaterial ermöglichte, wurde die Lehre von der Immunität so weit gefördert, daß wir zurzeit wenigstens einigermaßen einen Einblick in die überaus komplizierten Verhältnisse erhalten haben und daß auch bereits praktisch wertvolle Resultate für die Bekämpfung einer Reihe von Infektionskrankheiten erzielt wurden. Mit der Zunahme unserer Kenntnisse zeigte sich, daß die Immunität keineswegs als ein einfacher, unteilbarer Vorgang zu betrachten ist, sondern sich aus einer Reihe von Komponenten zusammensetzt.

Je nach der Wirkung der pathogenen Keime unterscheiden wir zwei Hauptarten von Krankheiten, Infektionskrankheiten und Intoxikationskrankheiten. Bei den ersteren (z. B. Milzbrand) wird der Organismus von den lebenden Krankheitserregern überschwemmt (Septikämie), bei den letzteren (z. B. Tetanus) finden wir die Bakterien nicht im Blute, sondern hauptsächlich an der Eintrittspforte; sie bilden hier Gifte, die in die Blutbahn gelangen und auf diese Weise krankhafte Störungen hervorrufen. Allerdings ist diese Trennung keine scharfe, da auch bei den Infektionskrankheiten die Toxinwirkung der Bakterien in den späteren Stadien eine Rolle spielt und der Tod in der Mehrzahl der Fälle durch Bakteriengift erfolgt.

Unter den Bakteriengiften unterscheiden wir zwei Arten: in Wasser lösliche Toxine (Ektotoxine) und Zellgifte, die an die

Bakterienzelle gebunden sind (Endotoxine). Die ersteren Gifte werden von den Bakterien in die Nährflüssigkeit, in der sie gezüchtet werden, ausgeschieden (Diphtherie-, Tetanus-, Botulismus-, Dysenterie-, Pyozyaneustoxin). Wird eine solche Nährflüssigkeit, z. B. Bouillon, nachdem die Bakterien einige Wochen üppig darin gewachsen sind, durch die engen Poren eines Bakterienfilters filtriert, so wirkt das bakterienfreie Filtrat giftig. Mit einem solchen Filtrat kann man den vollen Symptomenkomplex der betreffenden Krankheit am Versuchstiere hervorrufen, was am deutlichsten beim Tetanus zu beobachten ist. Spritzt man minimalste Mengen ($^1/_4$ mg) von keimfrei filtrierter gifthaltiger Tetanusbouillonkultur weißen Mäusen ein, so kommen nach kurzer Zeit die typischen Tetanuserscheinungen zur Auslösung, die allmählich zum Tode führen. Diese löslichen Toxine entstammen offenbar direkt der Bakterienzelle; sie werden während des Lebensprozesses ausgeschieden und sind demnach unmittelbare Produkte des spezifischen Plasmas der Bakterienzelle, womit ihre spezifische Natur übereinstimmt. Die chemische Natur dieser Toxine ist noch unbekannt, wahrscheinlich sind sie keine Eiweißkörper. Gegen äußere Einflüsse (Hitze, Luft, Licht) sind sie sehr empfindlich; schon durch mäßige Temperaturen (60°) geht ein großer Teil der giftigen Wirkung verloren, und die Einwirkung der Siedehitze oder die von Säuren und Alkalien zerstört sie vollkommen. Außer diesen Ektotoxinen gibt es im Bakterienleib enthaltene Zellgifte, die Endotoxine (Cholera, Typhus, Pest, Schweinerotlauf u. a.). Filtriert man hier die Nährflüssigkeit, in der die Bakterien gewachsen sind, durch ein Bakterienfilter, so ist das Filtrat ohne stärkere Giftwirkung, während die bei dem Filtrieren zurückgebliebenen Bakterienleiber giftig sind; Meerschweinchen, damit intraperitoneal geimpft, gehen unter typischen Vergiftungserscheinungen zugrunde. Im Körper geht dieses Zerfallen und Auflösen von Bakterien unter der Wirkung des Normalserums oder Immunserums vor sich, das in den Bakterienleibern enthaltene Gift wird frei, wodurch dann z. B. bei Cholera die Vergiftung unter schweren Kollapserscheinungen und der Tod durch die Endotoxine eintritt. In künstlichen Nährböden ist es dagegen schwer, die in der Leibessubstanz der Bakterien enthaltenen Gifte aus diesen zu gewinnen, doch sind auch bei Typhus und Cholera in Filtraten Gifte gewonnen worden, die mit den löslichen Toxinen nahe verwandt oder identisch sein sollen.

Entsprechend der Unterscheidung von Infektions- und Intoxikationskrankheiten sprechen wir bei der Immunität von einer Bakterien- oder antiinfektiösen Immunität (gegenüber den lebenden krankheitserregenden Bakterien selbst) und von einer Gift- oder antitoxischen Immunität (gegenüber den von den Bakterien gebildeten Giften, sowie gewissen tierischen und Pflanzengiften).

Diese beiden Arten der Immunität, sowohl die Giftimmunität als die Bakterienimmunität, können entweder natürlich vorhanden, angeboren oder erst erworben sein. Dementsprechend unterscheidet man eine angeborene (natürliche) und eine erworbene Immunität; doch wird die erstere Art nach Buchner besser als natürliche Resistenz oder angeborene Widerstandsfähigkeit bezeichnet und das Wort Immunität ausschließlich für den erworbenen Zustand, welcher nach Überstehen einer Infektionskrankheit oder nach künstlicher Infektion eintritt, benützt.

I. Natürliche Resistenz.

(Angeborene Immunität.)

A. Natürliche Bakterienresistenz.

Diese natürliche Resistenz findet man bei den einzelnen Tierarten, bei bestimmten Rassen und endlich bei einzelnen Individuen. Von bestimmten Infektionskrankheiten werden nur Menschen, von anderen nur Tiere und zwar hier wieder nur bestimmte Tierarten ergriffen; so ist der Mensch gegen Rinderpest, die Tiere gegen Masern, Scharlach u. a. resistent. Wiederkäuer sind für Rotz, Hunde für Schweinerotlauf und Milzbrand, Pferde für Lungenseuche, Hühner für Tetanus nicht empfänglich. Geringfügige Rassenunterschiede sind oft für die Resistenz ausschlaggebend. Die algerischen Schafe sind gegen Milzbrand und Pocken viel weniger empfänglich als die Schafrassen unseres Kontinentes; gewisse Schweinerassen (Yorkshire-Schweine) sind gegen Rotlauf resistenter als die übrigen Rassen. Eine individuelle Widerstandsfähigkeit innerhalb derselben Spezies ist bei jeder größeren Epidemie eine allbekannte Erscheinung. Gegen Scharlach, Pocken, Typhus u. a. sind viele Individuen resistent, und selbst bei schweren Choleraepidemien wird nur ein Bruchteil der Bevölkerung ergriffen. Ähnliche Beobachtungen werden bei Tierseuchen, z. B. bei Maul- und Klauenseuche, gemacht. Wie wir später sehen werden, handelt es sich bei dieser scheinbar natürlichen Resistenz öfters um einen Rest früher erworbener Immunität. Die neueren Forschungen haben gezeigt, daß erworbene Immunität infolge Überstehens einer Krankheit in leichter oder leichtester Form viel häufiger ist als man früher annahm und die natürliche Resistenz vortäuscht, z. B. die der Neger gegen Malaria.

Die angeborene Resistenz ist in den wenigsten Fällen eine absolute (z. B. der Mensch gegen Rinderpest, Tiere gegen Scharlach); meist ist sie nur relativ. Junge Organismen sind oft für eine Infektion empfänglich, die für erwachsene unschädlich ist; junge Tauben lassen sich ziemlich leicht mit Milzbrand infizieren, gegen den ältere Tiere refraktär sind. Ferner läßt sich die natürliche Resistenz durch Einflüsse der verschiedensten Art herabsetzen. Canalis und Morpurgo hoben die Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Milzbrand durch längeres Hungern vor oder von der Impfung ab vollständig auf. Ähnliche Resistenzverminderungen lassen sich durch Dürsten sowie durch Übermüdung infolge Gehenlassens in der Tretmühle, ferner durch eingreifende und gewaltsame Änderung der Körpertemperatur erreichen. Die gegen Milzbrand immunen Frösche erliegen, in einem Wasser von 35° gehalten, der Milzbrandinfektion, Tauben und Hühner werden durch künstliche Temperaturherabsetzung mittels kühler Bäder für Milzbrand empfänglich. Ebenso wirkt Erkältung; entfiederte Hühner und geschorene Ratten erliegen einer für Kontrolltiere unwirksamen Milzbrandinfektion, besonders wenn die Tiere der abkühlenden Wirkung eines starken Luftstromes ausgesetzt werden (Lode). Auch pathologische Veränderungen allgemeiner Natur, wie Blutentziehungen, reichliche Wassereinspritzungen, Alkohol, künstlicher Diabetes vermindern die natürliche Resistenz. Eine derartige Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit durch äußere Einflüsse, wie sie hier im Tierexperiment sich zeigt, ist auch beim Menschen zu beobachten. Individuen, die infolge unzureichender Ernährung, chronischen Alkoholismus oder sonstiger Schädlichkeiten geschwächt sind, sind stets bei Epidemien besonders gefährdet; auch psychische Einflüsse (Kummer, Aufregungen) können die Empfänglichkeit für eine Krankheit steigern.

Es bedarf aber keineswegs immer solcher schädigender Einflüsse, um die natürliche Resistenz zu vermindern, vielmehr unterliegen oft scheinbar widerstandsfähige Tierarten durch die Verimpfung sehr großer Mengen von virulentem Infektionsmaterial dieser Infektion. Weiße Mäuse gelten z. B. deswegen als gegen Tuberkulose widerstandsfähig, weil solche Quantitäten von dem Infektionsstoff für diese Tiere unschädlich sind, durch welche andere Mäusearten oder andere Tierspezies sicher krank gemacht werden; man kann aber weiße Mäuse durch große Mengen von Tuberkelbazillen eben-

falls infizieren. Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß die natürliche Resistenz in vielen Fällen nur eine relative ist.

Außer dieser angeborenen Resistenz gegen gewisse Krankheiten sprechen wir von einer natürlichen Widerstandsfähigkeit in solchen Fällen, in denen Infektionserreger, z. B. Streptokokken oder Pestbazillen, bereits eine Vermehrung im Gewebe begonnen haben, in denen die Infektion sich schon bedrohlich ausgebreitet hat und wo trotzdem ein Umschwung erfolgt und die Heilung herbeigeführt wird. Diese Resistenz des Organismus gegen bereits erfolgte Infektion ist praktisch deshalb von Bedeutung, weil sie sich, wie wir später sehen werden, künstlich erhöhen läßt.

Ursachen der natürlichen Bakterienresistenz.

Für das Zustandekommen der angeborenen Widerstandsfähigkeit gegen die lebenden Infektionserreger kommen in erster Linie die äußerlich gelegenen Schutz- und Abwehrvorrichtungen des Körpers in Betracht. Bei der überaus reichlich vorhandenen Infektionsgelegenheit sind es vor allem die äußeren Eingangspforten, die gesunde Haut und die unverletzten Schleimhäute, welche ein Hingelangen der Keime zur spezifischen Invasionsstätte erschweren. Die Mund- und Nasenhöhle ist ein Aufenthaltsort einer ganzen Reihe von pathogenen Mikroorganismen, und doch kommen von hier aus verhältnismäßig selten Infektionen vor. Zweifellos wird in der Nase die Einatmungsluft von einer großen Zahl der in der Luft enthaltenen Mikroorganismen befreit, die auf der Schleimhaut deponiert und zusammen mit dem Nasenschleim entfernt werden. Der Eingang zum Respirationsapparat wird durch Flimmerepithelien geschützt, durch deren Tätigkeit alle auf sie gelangenden Fremdkörper nach außen befördert werden. Auch der Verdauungstraktus besitzt gegen die Bakterien gerichtete Schutzapparate; so übt die Salzsäure des Magensaftes eine schädigende Wirkung auf Bakterien wie auf Toxine aus. v. Behring hat darauf hingewiesen, daß erwachsene Individuen im Normalzustande vermöge ihrer die innere Intestinaloberfläche bedeckenden Schleimzellenschicht und vermöge der Schleimzellentätigkeit einen Schutzwall gegen das Eindringen von Bazillen besitzen, während bei Neugeborenen und ganz jungen Individuen infolge des Fehlens der Schleimzone der Intestinaltraktus durchgängig ist (lokale Immunität).

Weiterhin kann die natürliche Resistenz darauf beruhen, daß der Organismus ein ungünstiges Kulturmedium für die eingedrungenen Bakterien darstellt, wie das z. B. bei den Saprophyten der Fall ist. Man hat die Resistenz von ganzen Tierspezies vielfach auch auf Temperaturverhältnisse und Stoffwechselvorgänge im Organismus zurückgeführt, die eine Vermehrung der nicht angepaßten Bakterien verhindern.

Außerdem sind aber zweifellos im Organismus hochwirksame, direkt bakterienfeindliche Schutzkräfte vorhanden, welche die eingedrungenen Bakterien im Innern des Organismus abzutöten vermögen, und zwar sind dies die weißen Blutzellen, welche die Bakterien aufnehmen (Phagozyten), und die in den zellfreien Körpersäften, besonders im Blutserum enthaltenen verschiedenartigen Schutzstoffe.

Phagozytose. Nach Metschnikoff haben die amöboiden Elemente des inneren Tierkörpers, insbesondere weiße Blutkörperchen verschiedener Art, die Eigenschaft, Mikroben mit Hilfe ihrer Protoplasmaausläufer aufzunehmen und intrazellulär zu verdauen. Bei der natürlichen sowohl wie bei der erworbenen Immunität handelt es sich in erster Linie um eine Reaktion seitens der Körperzellen; haben sich im immunen Körper Krankheitserreger irgendwo angesiedelt, so erfolgt eine sehr starke Auswanderung der Leukozyten nach diesen bedrohten Punkten (positive Chemotaxis) und Aufnahme und Verdauung der Mikroben durch diese Zellen. Die angeborene Resistenz beruht darauf, daß die Phagozyten schon von Natur aus befähigt sind, die eingedrungenen Erreger aufzunehmen und zu zerstören, während bei den empfänglichen Organismen die Bakterien unberührt bleiben. Werden die Phagozyten gelähmt oder geschädigt, z. B. durch Opium, so gelingt es auch bei sonst resistenten Tieren eine Infektion herbeizuführen.

Metschnikoff unterscheidet unter den Phagozyten die Makrophagen und Mikrophagen; zu den ersteren gehören die großen mononukleären Leukozyten, die Pulpazellen der Milz und des Knochenmarks, die Zellen der Lymphganglien, viele Endothel- und Bindegewebszellen, zu den letzteren die polynukleären Leukozyten. Die Mikrophagen, sowie die Makrophagen des Blutes und der Lymphe sind die mobilen, die übrigen Makrophagen die fixen Phagozyten. Die mobilen Mikrophagen spielen die Hauptrolle bei der Immunität, sie sammeln sich an den von Bakterien befallenen Stellen massen-

haft an. Außer diesen vitalen Vorgängen spielen aber bei der Phagozytose auch rein chemische oder chemisch-physikalische Prozesse eine Rolle, indem das Abtöten und die Verdauung der aufgenommenen Mikroben durch lösliche Fermente (Zytasen) bewerkstelligt wird.

Metschnikoff stützt seine Auffassung auf sehr zahlreiche Beobachtungen. Eine bei Daphnien, einer Art von Wasserflöhen, vorkommende Sproßpilzkrankheit ging in Heilung über, nachdem sämtliche Keime von den Zellen aufgenommen worden waren. Bei dem mit Milzbrandbazillen infizierten Frosch zeigen die in dem Inneren der Phagozyten aufgenommenen Bakterien ganz eigenartige Veränderungen, welche von den sonst beim Zugrundegehen in den Kulturen beobachteten völlig verschieden sind: sie quellen auf, die Konturen werden undeutlich, und es erfolgt wahre Verdauung. Selbst Sporen werden von den Phagozyten aufgenommen und in ihrer Auskeimung verhindert. Die Mikroben werden in voller Lebenstätigkeit und Virulenz aufgenommen; so ließ sich von einem bereits aufgefressenen Milzbrandbazillus noch eine Kultur herstellen, welche völlig virulent war; die Phagozytose ist also nicht immer gleichbedeutend mit der Vernichtung der Keime. Eine besondere Stütze für die Bedeutung der Phagozytose sieht Metschnikoff darin, daß auch beim immunen Tier die Bakterien sich vermehren, wenn sie vor den Angriffen der Leukozyten geschützt sind; so keimten Milzbrandsporen in der Subkutis immunisierter Kaninchen aus, wenn man die Sporen durch Einschluß in ein Kollodiumsäckchen oder durch Umhüllung mit etwas Watte vor den Angriffen der Leukozyten schützte; alle Bazillen aber, welche aus der schützenden Umhüllung herausgerieten, wurden aufgefressen und an ihrer Weiterentwicklung verhindert.

Nach den zahlreichen Untersuchungen von Metschnikoff und seinen Schülern spielen die Phagozyten eine wichtige Rolle bei der Immunität, doch ist der Organismus sicher nicht allein auf die Phagozyten angewiesen. Buchner zeigte, daß die positiv chemotaktische Wirkung bei manchen Bakterien nicht von den Stoffwechselprodukten der lebenden Mikroben ausgeht, sondern von den beim Absterben der Bakterienzelle frei werdenden Proteïnen. Vollvirulente lebenskräftige Bakterien bedürfen daher oft erst noch einer Schädigung durch andere Einflüsse im Tierkörper, ehe sie von den Phagozyten aufgenommen werden. Radziewski beobachtete bei seinen eingehenden Untersuchungen über die Infektion ein Überwiegen der

extrazellulären Bakterienzerstörung über die intrazelluläre; der Untergang der Bakterien fand ohne Mitwirkung von Leukozyten statt. Sicher üben die zellfreien Säfte, speziell das Blut und das Blutserum des Körpers den Bakterien gegenüber eine Wirkung aus. Durch die Untersuchungen von Fodor, Nuttall und Buchner wurde festgestellt, daß das Blut außerhalb des lebenden Körpers bakterientötende Kraft besitzt.

Die bakterizide Wirkung des Blutes läßt sich in der Weise zeigen, daß man einige Kubikzentimeter Blut oder Blutserum mit einer bestimmten Menge einer Bakterienaufschwemmung zusammenbringt, von dem Gemisch sofort, ferner nach $^1/_2$, 1, 2, 4 Stunden Agarplatten gießt und die darauf nach 24 Stunden gewachsenen Keime zählt; die deutlichste Keimabnahme beobachtet man bei den nach 2 Stunden und später angelegten Platten.

Das wirksame Prinzip dieser bakteriziden Stoffe des normalen Serums bezeichnete Buchner als Alexine (Abwehrstoffe). Diese Körper sind gegen äußere Einflüsse sehr empfindlich, schon bei längerem Aufbewahren, besonders aber durch Erwärmen ($^1/_2$ Stunde auf 55—60° C) werden sie zerstört; erhitzt man ein Serum, so verliert es seine bakteriziden Eigenschaften, es wird inaktiviert und wird sogar ein Nährboden für dieselben Bakterien, die vor dem Erhitzen im Serum zugrunde gingen. Zur vollen Wirksamkeit bedürfen die Alexine einer gewissen Temperatur (am besten Körpertemperatur), eines gewissen Salzgehaltes und schwach alkalischer oder neutraler Reaktion der sie enthaltenden Flüssigkeit. Wird das alexinhaltige Serum gegen destilliertes Wasser dialysiert, so verliert es seine bakterienschädigende Eigenschaft, Zusatz von Salzen stellt diese wieder her. Die Alexine verhalten sich gegenüber verschiedenen Bakterienarten und Blutarten ungleich je nach der Tierspezies, welcher das betreffende Serum entstammt. Außer auf Bakterien wirken die Alexine auch schädigend und tötend auf rote Blutkörperchen (globulizide oder hämolytische Wirkung).

Nach Buchner beruht die natürliche Resistenz eines Tieres auf dem Gehalt seiner Körpersäfte, vorzüglich seines Blutserums an Alexinen. Zweifellos bestehen auch bei gewissen Infektionen und gewissen Tierarten Beziehungen zwischen der bakteriziden Wirkung des Serums und der Resistenz des betreffenden Tieres, z. B. bei der Ratte; dieses Tier ist gegen Milzbrand unempfänglich, und sein Serum tötet auch Milzbrandbazillen in vitro energisch ab. Aber

diese Beziehungen sind nicht konstant; so besitzt das Kaninchen ein starkes bakterizides Vermögen des Blutserums gegenüber Milzbrandbazillen und ist doch für Milzbrand sehr empfänglich. Umgekehrt hat das Serum des Hundes sowie des Huhnes, welche gegen Milzbrand fast unempfänglich sind, kein Milzbrandbazillen abtötendes Vermögen. Es wurde daher von verschiedenen Seiten den Alexinen jede Bedeutung für das Zustandekommen der natürlichen Resistenz abgesprochen; doch hat sich gezeigt, daß eine einmalige Untersuchung der bakteriziden Wirksamkeit eines Serums nichts für die Entscheidung der Frage bedeutet, da der Alexingehalt schon im normalen Tier zu verschiedenen Zeiten außerordentlich wechselt, noch viel mehr aber beim infizierten Tier; Radziewki konstatierte eine Steigerung der bakteriziden Kraft des Blutserums durch den Einfluß der infizierenden und sich im Organismus vermehrenden Mikroben. Auch bei den beim Menschen vorkommenden Septikämien werden, solange sich nur verhältnismäßig wenig Bakterien im Blute nachweisen lassen, die bakteriziden Stoffe immer regeneriert, ein dauernder Schwund dieser Stoffe tritt erst kurze Zeit vor dem Tode ein. Trommsdorff fand keinen wesentlichen Unterschied des Alexingehalts des Blutserums bei normalen und resistenzverminderten Tieren, wohl aber in der Regeneration dieser Stoffe, die bei geschwächten Tieren stark herabgesetzt ist. Die Regenerationsfähigkeit der Alexine ist also ein wichtiger Faktor der natürlichen Resistenz.

Über die Entstehung der Alexine sind die Ansichten noch geteilt. Wahrscheinlich sind die Leukozyten wesentlich an der Produktion beteiligt (Alexozyten nach Buchner), wie dies aus der starken bakteriziden Wirkung leukozytenreicher Exsudate (Buchner, Hahn u. a.) hervorgeht, doch können sie wohl auch in anderen Zellgebieten des Organismus entstehen. Metschnikoff bestreitet überhaupt die Existenz von Alexinen im zirkulierenden Blut und hält sie nur für ein Absterbeprodukt der Leukozyten; die Alexine oder „Zytasen“ verbleiben während des Lebens in den Zellen und treten erst ins Blut über durch Zugrundegehen der Phagozyten (Phagolyse). Daß entgegen dieser Anschauung Metschnikoffs das im Serum vorhandene Alexin auch im Plasma des lebenden Tieres frei zirkuliert, ist durch die Arbeiten von Petterson, Gruber, Sweet, Bellei, Schneider u. a., hinreichend dargetan. Wie ferner Schneider festgestellt hat, geben die polymorphkernigen Leukozyten auf gewisse

Reize hin, ohne daß sie infolgedessen zugrunde gehen oder ihre Freßfähigkeit verlieren, im Reagenzglase und im Körper kräftige bakterizide Substanzen (Leukine) ab. Diese sind daher als vitale Sekretionsprodukte und nicht etwa als Absterbeprodukte der polymorphkernigen Leukozyten aufzufassen, die durchaus nicht so hinfällig sind, wie es nach Metschnikoffs Darstellung scheinen könnte und die sich demnach als Freß- und Sekretionszellen betätigen können. Die antibakterielle Wirkung der Leukozytenstoffe ist eine viel umfassendere als die des Blutserums, indem sie sich auch auf Mikroorganismen (Streptokokken, Diphtheriebazillen, Pneumokokken usw.) erstreckt, gegen die das Serum ohnmächtig ist. Aus diesem Grunde, sowie auch besonders deshalb, weil die Leukine thermostabil und nicht hämolytisch sind, dürfen sie mit dem Alexin Buchners nicht gleichgestellt werden, sondern sie haben als besondere Schutzstoffe zu gelten und bilden gegenüber gewissen Mikroorganismen wohl die hauptsächlichste Ursache der natürlichen Resistenz. Unter normalen Verhältnissen enthält das Blut und die Gefäßlymphe keine Leukine; letztere finden sich jedoch als bakterizides Moment leukozytenhaltigen Exsudats und der Gewebsflüssigkeiten (Stauungsödeme). Gruber und Futaki fanden bei ihren Untersuchungen über die natürliche Resistenz gegen Milzbrand Substanzen, die während des Lebens nicht vorhanden sind, erst bei der Blutgerinnung ausgeschieden werden und aus den nach Schneider hergestellten Blutplättchen durch verschiedene Extraktionsmittel, wie durch normale oder Stauungslymphe oder inaktiviertes Blutserum gewonnen werden können. Diese „Plakine“ haben eine sehr starke abtötende Wirkung auf Milzbrandbazillen (anthrakozide Substanzen), so tötet eine Aufschwemmung der Plättchen aus 2 ccm Blut in 1 ccm Plasma 6 bis 12 Millionen Milzbrandfäden vollständig ab. Auch im lebenden Körper erfolgt in einem gewissen Stadium der Milzbrandinfektion, wahrscheinlich infolge eines Reizes der Milzbrandbazillen und ihrer Produkte, ein Übergang dieser Plakine in das Plasma wie in vitro. Wir hätten demnach drei verschiedene Stoffe bei der natürlichen Resistenz: die Alexine, die Leukine und die Plakine. Wenn das Kaninchen trotz aller seiner Schutzeinrichtungen der Milzbrandinfektion doch erliegt, so liegt dies nach Gruber und Futaki an der Fähigkeit dieses Bazillus, in den tierischen Säften dicke Hüllen, Kapseln zu bilden, die ihn sowohl gegen die Angriffe der Leukozyten als auch gegen die Plakine schützt und zwar deshalb, weil die

gekapselten Bazillen im Gegensatz zu den ungekapselten die Plättchen zur Abgabe des Plakins nicht veranlassen. Diese Kapselbildung erfolgt besonders auch im Unterhautgewebe des Kaninchens und die so geschützten Bazillen können sich in der Blutbahn behaupten und vermehren. Der anscheinende Widerspruch, daß das Kaninchen über so starke milzbrandtötende Schutzstoffe verfügt und doch so leicht der Milzbrandinfektion erliegt, beruht auf dem Vermögen dieses Bazillus, Kapseln zu bilden und sich so vor den Schutzstoffen des Organismus zu schützen. Beim Hund und Huhn, die gegen Milzbrand unempfänglich sind, gehen dagegen die Milzbrandbazillen im Unterhautgewebe rasch zugrunde, bevor sie Zeit hatten, Kapseln zu bilden und verfallen ungeschützt den Leukozyten und den Alexinen. Die Bakterien passen sich also unter Umständen an die schädigenden Einflüsse des Körpers an und bekommen eine gesteigerte Widerstandskraft, also eine Art von Immunität; solche gekapselte „tierische“ Bazillen setzen auch der Phagozytose starken Widerstand entgegen, während hochvirulente Bazillen des gleichen Stammes von jungen Agarkulturen stark der Phagozytose anheimfallen (Löhlein).

Neuere Untersuchungen haben eine Annäherung zwischen den zwei sich lange Zeit schroff gegenübergestandenen Ansichten, der humoralen und der zellulären angebahnt und gezeigt, daß bei der Abtötung der Bakterien im Innern des Organismus beide Arten von Schutzkräften kombiniert wirken. Denys und Leclef hatten schon 1895 gefunden, daß durch Serum die Phagozytose der betreffenden Bakterien begünstigt wird, und daß diese Beeinflussung nicht die Leukozyten, sondern die Bakterien betrifft. Wright bezeichnet diese Stoffe des normalen Blutserums, die die Bakterien für die Aufnahme durch Phagozyten präparieren, als Opsonine (von opsono = zubereiten, schmackhaft machen). Gruber und Futaki fanden unabhängig von Wright, daß verschiedene Bakterien, Typhusbakterien, Streptokokken u. a. von Leukozyten nur dann gefressen werden, wenn sie zuerst der Wirkung des normalen Serums ausgesetzt waren; die Phagozytose würde also eine sekundäre Schutzeinrichtung des Organismus darstellen. Bei dem gegen Milzbrand unempfänglichen Huhn werden die ins Blut gelangten Milzbrandbazillen von den Leukozyten sehr energisch aufgefressen und verdaut, dagegen bringen es die Leukozyten des empfänglichen Kaninchens und Meerschweinchens nur zur Umklammerung und Kontakttötung der Milzbrand-

bazillen. Diese Vorbereitung der Bazillen zur Phagozytose durch die Einwirkung des Serums ist aber sicher nicht immer notwendig, da nach Löhlein u. a. die von jedem Serumzusatz befreiten Leukozyten höherer Tiere zweifellos pathogene Bakterien im lebenden Zustande, nicht etwa nur abgetötete, aufnehmen und auch intrazellulär verdauen können. Bei vielen Bazillen ist ihre Virulenz für die Phagozytose von Bedeutung; avirulente Bakterien werden leichter und häufig ohne vorherige Serumeinwirkung phagozytiert, während virulente Bazillen erst der vorbereitenden Serumwirkung ausgesetzt sein müssen. Jedenfalls hat also die Phagozytose eine sehr große Bedeutung, oft sogar die ausschlaggebende für den Verlauf einer Infektion; sie tritt oft primär, meistens aber sekundär ein, nachdem die im Blut vorhandenen löslichen Stoffe die Bakterien der Phagozytose zugänglich gemacht haben. Die Leukozyten wirken in diesem Falle als Resorptionszellen, die die Aufnahme und Fortschaffung bereits geschwächter Keime bewirken, die Hauptrolle bei der Abtötung kommt den im Serum enthaltenen Opsoninen zu.

Metschnikoff betrachtet dagegen die Phagozytose an und für sich als das Regelmäßige und die Wirkung der Opsonine nur als beschleunigend, gewissermaßen als eine katalytische.

Außer diesen Schutzstoffen finden sich im Blut von normalen Menschen und Tieren die verschiedenartigsten Stoffe, Antitoxine, Lysine, Agglutinine u. a., die oft die Ursache der natürlichen Widerstandsfähigkeit bilden. Überhaupt bedarf es zur Aufklärung der Ursachen der natürlichen Resistenz noch weiterer Forschungen.

B. Natürliche Giftresistenz.

Schon im Altertum war es bekannt, daß manche Gifte, wie z. B. das Schlangengift, vom Magen aus verhältnismäßig wenig wirksam sind. In neuerer Zeit wurde diese Tatsache für eine Reihe von Bakteriengiften, wie das Tetanusgift, das Diphtheriegift, das Tuberkulin festgestellt, welche bei stomachaler Einverleibung relativ unschädlich sind, während sie intravenös oder subkutan injiziert in kleinen Dosen wirken. Als Ursache hierfür sind nach Ransom in erster Linie physikalische Einflüsse anzusehen; alle diese eiweißähnlichen Gifte passieren die Epithelwand des Intestinalapparates sehr schwer und gehen größtenteils unverdaut ab; ist die schützende

Epitheldecke und das darunter liegende Gewebe lädiert, so wirken diese Gifte auch per os; außerdem werden aber von den Fermenten der Verdauungssäfte die meisten Toxine zerstört.

Im allgemeinen ist die natürliche Resistenz des menschlichen und tierischen Organismus gegen Bakterien- und sonstige Gifte ziemlich gering. Nur von einzelnen Tierarten ist eine angeborene Widerstandsfähigkeit gegen gewisse Gifte schon lange bekannt. Igel, Schweine und der Ichneumon sind gegen Schlangengift völlig unempfindlich, so erträgt das Schwein eine für einen großen Hund sicher tödliche Dosis Schlangengift ohne Schaden. Skorpione sind gegen ihr eigenes Gift resistent. Auch für Bakterientoxine sind verschiedene Tierarten unempfindlich, Ratten sind gegen Diphtheriegift, Hühner gegen Tetanusgift unempfänglich, die Schildkröte, sowie der Alligator ist gegen Tetanustoxin völlig resistent, letzterer dagegen sehr empfänglich für Diphtheriegift. Frösche sind bei niedriger Temperatur (10°) gegen Tetanustoxin unempfänglich, bei Temperaturen von 30° ab dagegen sehr empfänglich. Dieser natürliche Giftschutz ist jedoch kein absoluter. Bei Hühnern kann man durch sehr große Mengen von Tetanusgift tödlichen Starrkrampf herrorrufen; sind die Hühner durch Kälte geschwächt, so genügen schon kleine Dosen. Injiziert man das Tetanustoxin direkt ins Gehirn nach der Methode von Roux und Borrel, so gelingt es noch leichter das Huhn zu töten. Ebenso ist das Diphtheriegift für Ratten, in das Gehirn gespritzt, schon in kleinen Mengen sicher tödlich, während es subkutan oder intraperitoneal injiziert völlig unschädlich ist.

Außerordentlich verschieden ist die Giftempfänglichkeit bei Tieren, welche verschiedenen Arten angehören. Ein Diphtheriegift, welches in der Menge von 0,04 ccm die tödliche Dosis für 1 kg lebend Meerschweinchengewicht enthält, ist für 1 kg lebend Mäusegewicht erst in der 20000 fachen Menge tödlich; für eine Maus von 10 g bedarf es 0,1 ccm eines solchen Giftes. Von einem starken Tetanusgift genügen 0,0000003 ccm, um ein Meerschweinchen von 300 g zu töten (die tödliche Dosis von Strychnin würde etwa 0,0015 g betragen), und $^1/_{4000}$ ccm (also etwa $^1/_{200}$ Tropfen), um ein Pferd von 500 kg Gewicht zu töten. Setzt man die Menge Gift, die subkutan beigebracht ein Gramm Pferdegewicht tötet, = 1, so braucht man nach Knorr

für 1 g Meerschweinchengewicht	2	Einheiten	Gift
„ 1 g Ziegengewicht	4	„	„
„ 1 g Mäusegewicht	13	„	„
„ 1 g Kaninchengewicht	2000	„	„
„ 1 g Huhngewicht	200000	„	„

Über die Ursache der natürlichen Giftresistenz haben wir noch keine völlig genügende Erklärung. Nach der Entdeckung der Antitoxine lag es nahe, das Blutserum der betreffenden Tiere auf ihren Antitoxingehalt zu untersuchen, doch zeigte sich weder im Blut des Huhnes (Tetanus), noch in dem der Ratte (Diphtherie) eine Spur von Antitoxin. Dagegen kann das Blut dieser natürlich giftresistenten Tiere z. B. nach der Einverleibung von Tetanusgift mehrere Monate hindurch giftig wirken und auf andere empfängliche Tiere übertragen Tetanus erzeugen, während die blutliefernden Tiere selbst völlig gesund bleiben. Da also das Toxin bei solchen Tieren sehr lange unverändert im Blut zirkuliert und offenbar sehr langsam und erst nach längerer Zeit ausgeschieden wird, so kann die natürliche Giftresistenz nicht in der raschen Zerstörung und Ausscheidung der Toxine beruhen. Man hat daher dieselbe auf eine angeborene Unempfänglichkeit der Zellelemente zurückgeführt (histogene Giftimmunität nach v. Behring), doch stehen damit die Versuche von Roux und Borrel nicht im Einklang. Nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie beruht die Giftresistenz gewisser Tierspezies auf dem vollkommenen Fehlen aller Angriffspunkte des Toxins am Zellprotoplasma, das Gift wird nicht gebunden. Wie wir später sehen werden, bilden solche Tiere nach Toxineinverleibung kein Antitoxin; spritzt man z. B. den gegen Tetanusgift völlig unempfänglichen Schildkröten Tetanustoxin ein, so bleiben sie gesund, in ihrem Blut finden sich aber noch 4 Monate nach der Giftinjektion so große Giftmengen, daß Mäuse nach Einspritzung desselben an Tetanus zugrunde gehen; das Toxin kreist lange Zeit im Organismus, ohne daß es zersetzt oder gebunden wird; erst allmählich wird es ausgeschieden.

II. Erworbene Immunität.

Die erworbene Immunität ist im Gegensatz zur natürlichen spezifisch gegenüber einem Krankheitserreger; sie kann gleichfalls entweder natürlich erworben sein (durch Überstehen der Krankheit) oder künstlich erworben durch entsprechende Maßnahmen (Schutzimpfung).

Eine natürlich erworbene Immunität kommt bei manchen Infektionskrankheiten durch das einmalige Überstehen der Krankheit zustande. Ein verhältnismäßig langer Schutz wird bei dem Überstehen der exanthematischen Krankheiten (Pocken, Scharlach, Masern), auch bei Typhus und Cholera beobachtet. Nach Roemer verleiht auch eine Tuberkuloseinfektion einen relativen Schutz gegen die tuberkulöse Reinfektion, wenigstens unter den Bedingungen des Experiments, vielleicht auch unter natürlichen Bedingungen. Bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten (Gonorrhöe, Diphtherie, Rekurrens, Influenza, Pneumonie) wird dagegen nach dem einmaligen Überstehen keine Immunität erreicht und einzelne schaffen sogar eine Disposition für eine spätere Erkrankung (Erysipel). Manche Krankheiten bewirken wohl für einige Zeit Immunität, aber nicht ausnahmslos und nicht gleichartig bei den verschiedenen Tierarten; so rezidiviert der Milzbrand nachweislich bei Menschen und Pferden, während Hammel und Rinder durch einmaliges Überstehen der Krankheit für längere Zeit geschützt sind.

Von größter Wichtigkeit ist es, daß auch abortiv, d. h. ganz leicht verlaufende Fälle einer Infektionskrankheit häufig denselben Schutz gewähren wie schwere Erkrankungen. Besonders bei Scharlach-, Cholera- und Typhusepidemien kann man oft beobachten, daß außerordentlich leicht verlaufende Fälle einen ebenso vollen Schutz gegen die gleiche Krankheit hinterlassen, wie Erkrankungen der schwersten Art. Solche ganz leicht

Erkrankte fühlen sich, wie dies bei größeren Typhus- und Choleraepidemien öfters gesehen wurde, unter Umständen gar nicht krank und sind trotzdem gegen eine spätere Infektion geschützt.

Diese Erfahrungen führten schon frühzeitig dazu, den Schutz künstlich hervorzurufen. So pflegte man bei leichten Masernepidemien in Familien bei der Erkrankung eines Kindes die anderen absichtlich der Ansteckung auszusetzen und so gegen eine spätere, vielleicht schwerer verlaufende Infektion zu schützen. Nach der Entdeckung der spezifischen Krankheitserreger wurde dann bei einer Reihe von Infektionskrankheiten durch Verimpfung der abgeschwächten Bakterien ein Schutz gegen die nachfolgende Infektion mit vollvirulentem Material zu erreichen gesucht (Schutzimpfung). Von Pasteur wurde dieses Verfahren zuerst systematisch benutzt und durch die Forschungen insbesondere von R. Koch, v. Behring, Bordet, Ehrlich, R. Pfeiffer und Gruber wurde die Ursache und das Wesen der erworbenen Immunität genauer festgestellt.

Wesen und Ursachen der erworbenen Immunität.

Die Ursachen der erworbenen, und zwar sowohl der natürlich wie der künstlich erworbenen Immunität, sind wenigstens zum Teil in dem Auftreten einer Reihe von Schutzstoffen zu suchen.

Zunächst kann es sich um eine Erhöhung der natürlichen Resistenz, also namentlich der Phagozytose und der im Blut enthaltenen Schutzstoffe nach der Krankheit handeln; bekanntlich wird bei vielen Infektionskrankheiten während der Genesung Hyperleukozytose beobachtet; es ist nicht unmöglich, daß der Körper nach Überstehen einer Krankheit besser durch Leukozytose und durch reichlichere Sekretion von Schutzstoffen reagiert. Nach Metschnikoff besteht bei immun gewordenen Tieren eine weit ausgesprochenere Phagozytose als bei empfänglichen; nach dem einmaligen Überstehen der Krankheit bilden die Phagozyten eine größere Menge bakterientötender Stoffe als im Normalzustande.

Wichtiger als diese Änderungen in der natürlichen Resistenz, die sich gleichmäßig gegenüber verschiedenen parasitären Krankheiten geltend machen, ist das Auftreten von spezifischen Schutzstoffen, welche sich unter dem Einfluß der für die betreffende Infektionskrankheit spezifischen Erreger bilden und zwar gleichfalls bei der natürlich wie bei der künstlich erworbenen Immunität.

Meist werden übrigens beide Vorgänge, sowohl die vermehrte natürliche Resistenz als auch die Bildung spezifischer Schutzstoffe nebeneinander hergehen und die Heilung als das Produkt beider Faktoren zu betrachten sein.

Auch hier müssen wir wieder zwischen Bakterienimmunität und Giftimmunität unterscheiden. Durch die erworbene Immunität gegenüber den lebenden Bakterien erlangt der Organismus keinen Schutz gegen die bakteriellen Toxine, und bei der Giftimmunität bleibt die Empfänglichkeit den das Toxin produzierenden Bakterien gegenüber voll erhalten. Die Schutz- und Reaktionsstoffe bei der erworbenen Giftimmunität sind die Antitoxine, die bei der Bakterienimmunität die Lysine, Opsonine, Tropine, Antiaggressine, ferner die Agglutinine und die Präzipitine. Außerdem reagiert aber der Organismus auf die Einverleibung der verschiedensten fremdartigen Substanzen z. B. von Fermenten, Blutkörperchen durch Bildung von Antikörpern. Die Stoffe, durch deren Einverleibung die Bildung von Antikörpern ausgelöst wird, bezeichnet man als Antigene d. h. Antikörper auslösende Stoffe; je nach der Art des Antigens bilden sich die spezifischen Antikörper. Alle Antigene und die entsprechenden Antikörper gehen eine spezifische Verbindung miteinander ein.

Antitoxine.

Die Antitoxine wirken in der Art, daß sie die von den Bakterien produzierten Toxine neutralisieren und so den schädlichen Einfluß dieser Gifte auf den Organismus verhindern. Gewisse Bakterien, besonders Diphtherie- und Tetanusbazillen bilden lösliche Toxine, und die Krankheit selbst beruht auf einer Vergiftung durch diese Giftstoffe. Werden Tiere mit nicht tödlichen Mengen von Toxin geimpft, so treten, wie v. Behring 1890 zeigte, im Serum dieser Tiere nach einer bestimmten Zeit Stoffe auf, die neu eingeführtes Toxin binden und dadurch die Zellen des Organismus vor der Einwirkung des Giftes zu schützen vermögen. Durch methodische Einverleibung von anfangs kleinen und allmählich immer mehr steigenden Giftdosen kann man Tiere gegen große Toxinmengen immunisieren. Auf jede Toxininjektion folgt eine Reaktion des Körpers, und dabei kommt es zur Bildung von Antitoxin. Gradweise mit der immer weiter gehenden Giftgewöhnung nimmt auch das sich im Organismus bildende Antitoxin an Menge zu. Diese

antitoxischen Substanzen sind frei im Blut der betreffenden Tiere vorhanden. Wird den Tieren Blut entzogen, so ist das daraus abgeschiedene Blutserum imstande, normale nicht vorbehandelte Tiere gegen eine sicher tödliche Giftdose zu schützen, ja sogar schon kranke Tiere zu heilen. Bringt man in einem Reagenzglase Toxin und eine entsprechende Menge Antitoxin zusammen, so ist diese Mischung völlig unschädlich. Die Neutralisierung des Toxins durch das Antitoxin vollzieht sich also sowohl im lebenden Organismus wie im Reagenzglase. Auf die lebenden Diphtherie- oder Tetanusbazillen wirken die Antitoxine nicht, nur auf die von diesen Bazillen gebildeten Gifte.

Bald zeigte sich, daß die Behringsche Entdeckung ein biologisches Grundgesetz darstellt; außer gegen Diphtherie- und Tetanustoxin wurden Antitoxine gegen eine Reihe anderer Bakteriengifte (Botulismus-, Dysenterie-, Pyozyaneustoxin), dann gegen mehrere Pflanzengifte (Rizin, Abrin, Krotin, Robin) sowie gegen tierische Gifte (Schlangengift, Aal-, Kröten-, Skorpion-, Spinnengift) hergestellt. Neuerdings wurden durch Extraktion auch aus Typhus- und Cholerakulturen Toxine (lösliche Endotoxine) gewonnen, die als Antigene wirken und die Bildung von Antitoxin (Antiendotoxin) im Tierkörper auslösen. Die Wirkung der Antitoxine ist im allgemeinen spezifisch, d. h. Diphtherieantitoxin wirkt nur gegen Diphtheriegift, Tetanusantitoxin nur gegen Tetanustoxin.

Die chemische Natur der Antitoxine ist noch wenig bekannt. Durch hohe Hitzegrade, Luft und Licht, sowie durch Säuren werden sie geschädigt. Alle Versuche haben ferner ergeben, daß die Antitoxine Eiweißkörper sind oder jedenfalls fest an Eiweißkörpern haften; die Darstellung der reinen Antitoxine ist noch nicht gelungen.

Über die Wirkungsweise der Antitoxine auf die Toxine waren lange Zeit die Meinungen geteilt. Anfangs nahm man eine direkte Zerstörung des Giftes im rein chemischen Sinne an, wobei das Antitoxin keinen Schaden leidet. Dagegen sprach zunächst der Versuch von Buchner, welcher zeigte, daß Mischungen von Tetanusgift und -antitoxin, die für Mäuse unschädlich waren, für Meerschweinchen noch wirksam waren. Roux und Vaillard zeigten dann, daß derartige für gesunde Meerschweinchen völlig unschädliche Gemische giftig wirkten auf Meerschweinchen, denen außerdem noch andere Bakterien oder Bakterienprodukte injiziert wurden. Calmette, sowie v. Wassermann fanden ferner, daß man aus



neutralen Mischungen von Schlangen- oder Pyozyaneusgift und dem betreffenden Antitoxin durch Erhitzen das Toxin wieder frei machen kann. Wurde ein solches Gemisch auf 80° erhitzt, so war es wieder giftig; durch erneute Zumischung von Immunserum konnte die in der erhitzten Mischung auftretende Giftwirkung wieder aufgehoben werden. Auch für andere Toxin-Antitoxingemische ist eine solche Dissoziierbarkeit durch Hitze festgestellt. Nach Morgenroth kann aus einem neutralen Gemisch von Toxin und Antitoxin durch Einwirkung von Salzsäure das Toxin und das Antitoxin wieder gewonnen werden und zwar noch zu einer Zeit, in der die Bindung schon fest ist. Das Gift wird also durch den Kontakt mit dem Antitoxin nicht zerstört.

Buchner und Roux nahmen dann auf Grund ihrer Versuche an, daß es sich bei der Wirkung des Antitoxins auf das Toxin um einen mehr indirekten Ausgleich im Organismus handle; es sollte durch Beeinflussung der Körperzellen eine Art schnellster Immunisierung eintreten. Doch zeigte Ehrlich, daß eine derartige Einwirkung auch im Reagenzglase, also außerhalb des Organismus und ohne die Beteiligung der Körperzellen sich nachweisen läßt. Das giftige Alkaloid des Rizinussamens, das Rizin, ruft im Blut eigentümliche Gerinnungen (Agglutination) hervor, indem sich die roten Blutkörperchen zu Häufchen zusammenballen und auf den Boden sinken. Diese Wirkung des Rizins bleibt aber aus, wenn Serum gegen Rizin immunisierter Tiere (Antirizin) zugesetzt wird, und zwar bestehen genau dieselben quantitativen Verhältnisse im Reagenzglas und innerhalb des Organismus; dieselben Antirizinmengen, welche im Glas die Blutfällung verhindern, heben auch die Giftwirkung im Tierkörper auf. Dieselbe Einwirkung des Antitoxins in vitro wurde bei dem Kobragift, bei dem hämolytisch wirkenden Aalserum und Krotin, sowie beim Tetanolysin festgestellt.

Da bei der Einwirkung von Toxin und Antitoxin in vitro ein Einfluß vitaler Vorgänge auf die Beziehungen zwischen diesen beiden Substanzen ausgeschlossen ist, so müssen wir annehmen, daß es sich hierbei um eine unmittelbare, rein chemische Bindung handelt, ohne daß dabei das Gift zerstört wird. Gift und Gegengift treten in eine gegenseitige lockere chemische Verbindung, eine Art Doppelverbindung, und bilden so einen ungiftigen, für die Körperzellen indifferenten Stoff, etwa wie Säure und Alkali sich zu

einer neutralen Salzlösung verbindet. Es kann daher auch unter Umständen aus der ungiftigen Verbindung das Gift wieder hergestellt werden. Für diese Auffassung sprechen außer den eben erwähnten Versuchen die von Ehrlich und Madsen erbrachten Beweise, daß die Vereinigung von Antitoxin und Gift in ganz bestimmten meßbaren Verhältnissen, genau wie bei chemischen Reaktionen verläuft: dieselbe Menge Antitoxin macht eine bestimmte Menge Gift um so vollkommener unwirksam, je länger sie darauf einwirkt, und um so rascher, je höher die Temperatur ist, bei der das Gemisch stehen bleibt (bei 37° rascher als bei 20°). Ferner geht die Vereinigung des Toxins und des Antitoxins im allgemeinen nach dem Gesetz der Multipla vor sich, d. h. wenn eine Einheit Gift durch eine gewisse Menge Antitoxin neutralisiert wird, so vermag die doppelte Menge Antitoxin auch die doppelte Toxinmenge zu binden. Endlich wird in konzentrierten Lösungen das Toxin vom Antitoxin schneller gebunden als in verdünnten. Besonders beweisend für die chemische Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin sind die schon erwähnten Versuche mit Schlangen- und Pyozyaneusgift; bringt man es mit dem antitoxischen Serum zusammen, so wird es ungiftig; erhitzt man das Gemisch auf 80°, so wird die Mischung giftig, da das Antitoxin das Erhitzen nicht erträgt, wohl aber das Toxin. Sind Toxin und Antitoxin 15 Minuten zusammen gewesen, so ist die Bindung so fest geworden, daß die Trennung durch Erwärmen nicht mehr gelingt, dagegen ist durch Einwirkung von Salzsäure eine Dissoziation auch bei längerer Einwirkung möglich. Ferner spricht für eine Bindung des Toxins eine Beobachtung von Martin und Cherry; das Diphtherietoxin geht allein durch ein Gelatinefilter hindurch, das Antitoxin dagegen nicht; eine bis zur völligen Unwirksamkeit mit antitoxischem Serum längere Zeit versetzte Toxinlösung geht auch nicht mehr durch; es muß also eine Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin stattgefunden haben, welche die Filtration desselben verhindert. Nach Calmette besitzt die atoxische Verbindung Schlangengift + Antitoxin Eigenschaften, die sich von denjenigen ihrer Komponenten deutlich unterscheiden. Auch am Tierkörper läßt sich das Eintreten einer chemischen Bindung zeigen (Roemer); wird eine starke Dosis von dem Gift der Jequiritybohne, dem Abrin, im Reagenzglas mit einem Antiabrin-(Jequiritol-)Serum gemischt und das Gemisch einem Kaninchen in das Auge geträufelt, so tritt keine Spur einer Entzündung

VERLAG VON JOHANN AMBROSIUS BARTH IN LEIPZIG.

3. **Beitrag zur Kenntnis der Vogel- u. Fischtrypanosomen Kameruns** (Zupitza). 40 S. mit 6 Tafeln. 1909. M. 4.—.
4. **Über die „Verruga Peruviana“** (Bindo de Vecchi). 38 S. mit 1 farb. Tafel. 1909. M. 2.—.
5. **Zur Kenntnis der Orientbeule und ihres Erregers** (Bettmann und v. Wasielewski). 56 S. mit 5 Tafeln. 1909. M. 4.—.
6. **Verhandlungen der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft.** 2. Tagung am 6. und 7. April 1909. 203 S. mit 10 Abbild. 1909. M. 3.50.
7. **Die pathologische Anatomie der Amöbiasis verglichen mit anderen Formen von Dysenterie** (Kuenen). 67 S. mit 5 Tafeln. 1909. M. 5.25.

Die Beihefte zu Band XIV, 1910 enthalten:

1. **Zur Pathologie des Hinterlandes von Südkamerun** (Külz). 35 S. mit einer Kartenskizze. 1910. M. 1.50, Subskriptionspreis M. 1.20.
2. **Zur Pathologie und Therapie des Pappatacifiebers** (Franz und Kolář). 26 S. 1910. M. —.75, Subskriptionspreis M. —.60.
3. **Beriberi-Forschungen in den Niederländisch-Ostindischen Kolonien, besonders in bezug auf Prophylaxis und Heilung** (Hulshoff Pol). 38 S. 1910. Einzelpreis M. 1.—, Subskriptionspreis M. —.80.
4. **Über die Morphologie und den Entwicklungskreis der bei Kranken Kalabriens und Siziliens beobachteten Leishmania** (Visentini). 15 S. mit 1 farb. Taf. 1910. M. 1.50, Subskriptionspreis M. 1.20.
5. **Beiträge zur Medizin in China mit besonderer Berücksichtigung der Tropenpathologie** (Olpp). 144 S. mit 39 Abb. 1910. M. 4.50, Subskriptionspreis M. 3.60.
6. **Morphologische und experimentelle Studien über ein neues, bei Rindern in Uruguay (Südamerika) gefundenes Trypanosoma** (Peter). 40 S. mit 1 Tafel. 1910. M. 1.50, Subskriptionspreis M. 1.20.
7. **Über das ostafrikanische Küstenfieber der Rinder** (Mayer). 24 S. M. 1.75, Subskriptionspreis M. 1.40.
8. **Ätiologie der Beriberi** (Schaumann). Mit vielen Abbildungen. Im Druck.

Handbuch der Tropenkrankheiten. Unter Mitwirkung von Prof. Dr. A. Baelz (Tokio), Prof. Dr. P. W. Basset-Smith (Haslar), Dr. P. van Brero (Lawang) usw., herausg. von Prof. Dr. Carl Mense (Cassel). 3 Bände. M. 56.—, geb. M. 60.50.

I. Band: XII, 354 Seiten mit 124 Abbildungen im Text und auf 9 Tafeln. 1905. M. 12.—, geb. M. 13.20.

II. Band: XI, 472 Seiten mit 126 Abbildungen im Text und auf 18 schwarzen und farbigen Tafeln. 1905. M. 16.—, geb. M. 17.50.

III. Band: XVIII, 800 Seiten mit 315 Abbildungen im Text und auf 13 schwarzen und farbigen Tafeln. 1906. M. 28.—, geb. M. 29.80.

Literarisches Zentralblatt: Keine Nation kann diesem Sammelwerk ein gleich bedeutendes an die Seite setzen, das auf alle einschlägigen Fragen in wahrhaft mustergültiger Form Antwort gibt.

Deutsche Med. Wochenschrift, 1907: Die Ausstattung des Buches ist so vortrefflich wie die der früheren Bände. So ist denn das groß angelegte Werk, das den augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse von den Tropenkrankheiten in Darstellungen von Autoren, die an der Erforschung der betreffenden Krankheiten hervorragenden Anteil genommen haben, wiedergibt, vollendet und wird voraussichtlich für eine geraume Zeit ein „standard work“ in der internationalen Literatur auf dem Gebiete der Tropenmedizin bilden, und der verdienstvolle Herausgeber ist zu ihrem Gelingen zu beglückwünschen.

Deutsches Kolonialblatt: Was von dem ersten Bande an dieser Stelle gesagt ist, das läßt sich dem zweiten Bande auch nachrühmen. Wir haben es hier mit einem so umfassenden und ausführlichen Sammelwerk zu tun, wie es bisher auf diesem Spezialgebiet der medizinischen Wissenschaft nicht bestand. Für seine Gediegenheit und Wissenschaftlichkeit sprechen die Namen der Mitarbeiter, unter denen sich die bedeutendsten Kenner tropischer Krankheiten befinden. Auch die Illustration des Buches ist ganz vorzüglich.

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig.

einer neutralen Salzlösung verbindet. Es kann daher auch unter Umständen aus der ungiftigen Verbindung das Gift wieder hergestellt werden. Für diese Auffassung sprechen außer den eben erwähnten Versuchen die von Ehrlich und Madsen erbrachten Beweise, daß die Vereinigung von Antitoxin und Gift in ganz bestimmten meßbaren Verhältnissen, genau wie bei chemischen Reaktionen verläuft: dieselbe Menge Antitoxin macht eine bestimmte Menge Gift um so vollkommener unwirksam, je länger sie darauf einwirkt, und um so rascher, je höher die Temperatur ist, bei der das Gemisch stehen bleibt (bei 37° rascher als bei 20°). Ferner geht die Vereinigung des Toxins und des Antitoxins im allgemeinen nach dem Gesetz der Multipla vor sich, d. h. wenn eine Einheit Gift durch eine gewisse Menge Antitoxin neutralisiert wird, so vermag die doppelte Menge Antitoxin auch die doppelte Toxinmenge zu binden. Endlich wird in konzentrierten Lösungen das Toxin vom Antitoxin schneller gebunden als in verdünnten. Besonders beweisend für die chemische Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin sind die schon erwähnten Versuche mit Schlangen- und Pyozyaneusgift; bringt man es mit dem antitoxischen Serum zusammen, so wird es ungiftig; erhitzt man das Gemisch auf 80°, so wird die Mischung giftig, da das Antitoxin das Erhitzen nicht erträgt, wohl aber das Toxin. Sind Toxin und Antitoxin 15 Minuten zusammen gewesen, so ist die Bindung so fest geworden, daß die Trennung durch Erwärmen nicht mehr gelingt, dagegen ist durch Einwirkung von Salzsäure eine Dissoziation auch bei längerer Einwirkung möglich. Ferner spricht für eine Bindung des Toxins eine Beobachtung von Martin und Cherry; das Diphtherietoxin geht allein durch ein Gelatinefilter hindurch, das Antitoxin dagegen nicht; eine bis zur völligen Unwirksamkeit mit antitoxischem Serum längere Zeit versetzte Toxinlösung geht auch nicht mehr durch; es muß also eine Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin stattgefunden haben, welche die Filtration desselben verhindert. Nach Calmette besitzt die atoxische Verbindung Schlangengift + Antitoxin Eigenschaften, die sich von denjenigen ihrer Komponenten deutlich unterscheiden. Auch am Tierkörper läßt sich das Eintreten einer chemischen Bindung zeigen (Roemer); wird eine starke Dosis von dem Gift der Jequiritybohne, dem Abrin, im Reagenzglas mit einem Antiabrin-(Jequiritol-)Serum gemischt und das Gemisch einem Kaninchen in das Auge geträufelt, so tritt keine Spur einer Entzündung

auf. Wird dagegen das Abrin getrennt von der zur Neutralisierung in vitro genügenden Menge Antiabrinserum auf die Bindehaut gebracht, so tritt eine heftige Jequirityentzündung auf und zwar deshalb, weil das Serum viel schneller aus dem Konjunktivalsack verschwindet als das fest haftende Gift. Die Entzündung bleibt also nur aus, wenn in einem Gemisch das Toxin vollständig vom Antitoxin gebunden ist.

Die Fähigkeit der Antitoxinbildung kommt nur, soweit bis jetzt bekannt, gewissen bakteriellen, tierischen oder pflanzlichen Toxinen, dagegen keinem der chemisch definierten Gifte zu. Die Eigenschaft des Organismus, sich an Alkaloide wie Morphium u. a. zu gewöhnen, beruht nicht auf einer Antitoxinbildung, das Serum der mit Morphium behandelten Tiere hat keine deutlichen antitoxischen Eigenschaften. Die Giftwirkung der meisten Toxine ist im Gegensatz zu der Wirkung der chemisch definierten Gifte charakterisiert durch die meist vorhandene Inkubationszeit. Aus diesen Besonderheiten der Toxine ist nach Ehrlich zu schließen, daß ihre Wirkung im Organismus verschieden sein muß von der Wirkung der übrigen Gifte. Bei den Toxinen handelt es sich um eine Bindung an gewisse Zellbezirke, bei den giftigen Alkaloiden dagegen um bloße Ablagerung in den Organen, wie sie bei Vorgängen fester Lösung oder lockerer Salzbildung gefunden wird. Die echten Toxine sind demnach charakterisiert: durch ihre Empfindlichkeit gegen Erwärmen und chemische Stoffe, sowie durch die Inkubationszeit, ihr wichtigstes und konstantestes Merkmal ist aber, daß sie Antigene sind, d. h. nach Injektion in den tierischen Organismus spezifische Antitoxine bilden, die den Gesetzen der multiplen Proportionen folgen.

Verschiedene Beobachtungen bestimmten Ehrlich, beim Toxin zwei verschiedene Atomgruppen zu unterscheiden: die haptophore und die toxophore Gruppe. Zunächst wird das Toxin vermittels der haptophoren Gruppe an die Organe gebunden, die eigentliche Giftwirkung erfolgt erst durch die toxophore Gruppe. Man kann also analytisch den Vorgang der Toxinwirkung in zwei Phasen zerlegen: die Bindung des Toxins an die Organe — Wirkung der haptophoren Gruppe — und den Eintritt der Giftwirkung — Aktion der toxophoren Gruppe. Beide Gruppen lassen sich experimentell trennen. So wirkt beim Frosch die haptophore Gruppe schon in der Kälte, die toxophore aber erst in der Wärme auf die Zellen ein. Bei einer

Temperatur von 8° wird das Tetanustoxin zwar gebunden (denn das Blut dieses Frosches hat, empfindlichen Tieren injiziert, keine toxische Wirkung), aber es wird keine Giftwirkung ausgelöst; wird der Frosch auf 37° gebracht, so tritt nach einer Inkubation von vier Tagen Tetanus auf (Wirkung der toxophoren Gruppe). Wenn man Fröschen nach Injektion von Tetanusgift und Aufenthalt in der Kälte eine Menge von Tetanusantitoxin einspritzt, die das vorher injizierte Toxin hätte überreichlich neutralisieren müssen, wenn das Toxin noch frei kreisen würde, und nun die Tiere in die Wärme brachte, so trat Tetanus auf; in der Kälte war also bereits das Toxin gebunden, als das Antitoxin in den Organismus gelangte.

Die genauere Analyse der Toxine zeigte, daß die toxophore Gruppe gegen äußere Einflüsse empfindlicher ist als die haptophore Gruppe. Ehrlich hatte beobachtet, daß Giftlösungen im Laufe der Zeit schon bei einfacher Aufbewahrung oder noch mehr durch Erwärmen ihre Toxizität in erheblichem Maße vermindern; so entsteht z. B. aus dem Diphtheriegift eine vollkommen ungiftige Modifikation, das Toxoid, bei dem die toxophore Gruppe vollständig fehlt und nur die haptophore erhalten ist. Da die erstere Gruppe gegen äußere Einflüsse viel empfindlicher ist als die letztere, so lassen sich auch künstlich Toxoide durch verschiedene Eingriffe, z. B. durch Erwärmen oder mittels chemischer Stoffe (Jod) erzeugen. Man bekommt auch mit diesen modifizierten Giften Antitoxine; hochempfindliche Tiere, wie Mäuse und Meerschweinchen, können sogar nur mit Hilfe von Toxoiden in leichter und schneller Weise immunisiert werden. Diese ungiftigen Modifikationen der Toxine binden aber die Antitoxine in der Regel wie die Toxine selbst. Durch Behandlung der Toxine mit Salzsäure werden nach Morgenroth die Toxine in eine Modifikation übergeführt, die die Bindung mit dem Antitoxin verhindert und die bereits aufgetretene Bindung wieder aufhebt. Die durch Behandlung mit Säuren entgifteten Toxine erlangen, wie Morgenroth und Doerr feststellten, nach Wiederherstellung der neutralen Reaktion ihre ursprüngliche Beschaffenheit wieder, es bilden sich also reversible Modifikationen der Gifte. Ferner enthält die giftige Diphtheriebouillon neben dem Toxin oft noch eine weitere Modifikation, das Toxon, welches die diphtheritischen Spätlähmungen bei Menschen und Tieren hervorruft; dieses hat für das Antitoxin eine schwächere Affinität als das Toxin.

Auch bei anderen Giften ergab die genaue Untersuchung die Notwendigkeit, eine Mehrheit von Giften anzunehmen. Das Gift, welches der Tetanusbazillus bei Züchtung in Bouillon sezerniert, setzt sich aus mindestens 2 Toxinen zusammen, deren eines, das Tetanospasmin, auf das Nervensystem einwirkt und die charakteristischen Krampfsymptome herbeiführt, das andere, das Tetanolysin, die roten Blutkörperchen auflöst. Dementsprechend bilden sich im Organismus nach Einverleibung des Tetanustoxins Antikörper gegen das Tetanusspasmin und gegen das Tetanolysin. Beim Schlangengift lassen sich sogar 4 verschiedene Gifte nachweisen.

Die Inkubation des Tetanus-, Diphtherie- und Botulismusgiftes bei Warmblütern beruht nach Ehrlich auf der langsamen Wirkung der toxophoren Gruppe, trotzdem das Gift sehr rasch gebunden wird (haptophore Gruppe). Die Inkubationszeit kann aber außerordentlich kurz sein, wie beim Schlangengift, dem Gift des Aalserums u. a. Während der Inkubationszeit, noch vor Ausbruch irgend welcher Vergiftungssymptome, wird die Verbindung des Toxins mit dem Protoplasma eine immer festere.

Diesen Ehrlichschen Anschauungen gegenüber haben Arrhenius und Madsen eine physikalisch-chemische Erklärung über die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin aufgestellt; sie konnten für die Einwirkung von Tetanolysin und dem entsprechenden Antitoxin eine Formel aufstellen, die dem Guldberg-Waageschen, dem sog. Massenwirkungsgesetze entspricht. Gestützt hierauf, versuchten die Forscher diese Verhältnisse bei ganz einfachen Blutgiften festzustellen, z. B. bei einer schwachen Base, dem Ammoniak und einer schwachen Säure, der Borsäure. Es ergab sich, daß, wenn das Ammoniak als Hämolysin, die Borsäure als Antihämolysin aufgefaßt wird, der Neutralisationsvorgang sehr ähnlich verläuft wie bei Tetanolysin und Antitoxin, daraus schlossen sie, daß es sich auch bei der Sättigung von Toxin und Antitoxin um Reaktionen einheitlicher Substanzen mit schwacher Affinität handelt und daß die komplizierten Befunde von Ehrlich bei den Toxinen nicht der Ausdruck einer Vielheit von Giften und Giftmodifikationen sein. Demgegenüber hat Ehrlich, v. Dungern und Sachs am Diphtheriegift und Tetanusgift gezeigt, daß die Bindungserscheinungen bei der Vereinigung von Toxin und Antitoxin nicht durch das Massenwirkungsgesetz erklärt werden können und daß es sich bei diesen Giften nicht um eine einheitliche Substanz, die sich mit dem Antitoxin nach dem Borsäure-Ammoniakschema vereinigen würde, handelt. Auch die neueren Versuche, die Neutralisationserscheinungen auf kolloidale Erscheinungen und rein physikalische Adsorptionserscheinungen zurückzuführen, geben trotz der zweifellos bestehenden Analogien keine genügenden Erklärungen für die weitgehendsten spezifischen Reaktionen von Antigenen und ihren Antikörpern.

Was die Entstehung der Antitoxine betrifft, so sind dieselben nach Ehrlich Reaktionsprodukte der lebenden Körperzellen. Ehrlich hat für diesen Vorgang eine Theorie, die Seitenkettentheorie, aufgestellt, welche, auf dem Boden chemischer Vorstellungen erwachsen, die Entstehung aller bei der Immunität sich bildenden Schutzstoffe vom physiologischen Gesichtspunkt aus zu erklären sucht. Wir müssen für die Toxine als Grundbedingung der Giftwirkung eine spezifische Bindung an das Protoplasma gewisser Zellbezirke annehmen. Ein Gift ist für den Organismus nur krankmachend oder tödlich, wenn es an bestimmte Bestandteile im lebenden Organismus gebunden wird. So muß das Tetanusgift, welches vom Rükkenmark ausgehende Symptome, die Krampferscheinungen, erzeugt, an gewisse Teile des Rückenmarks gebunden werden, um diese Wirkung vollbringen zu können. Zur Bindung der haptophoren Gruppe der Toxine dienen nach der Ehrlichschen Theorie gewisse Seitenketten des Protoplasmas oder Rezeptoren. Das Protoplasma besteht nämlich aus einem Kern, dem Leistungskern (ähnlich dem Benzolkern gedacht), und aus einer gewissen Zahl an diesem sitzenden Seitenketten oder Rezeptoren von verschiedener Funktion. Im normalen Leben des Protoplasmas dienen diese Rezeptoren der Ernährung, indem sie alle möglichen in den Organismus gelangten fremdartigen Stoffe zu Nahrungszwecken an sich reißen und für den Leistungskern assimilieren. Die Toxine verankern sich, bevor sie zu dem Leistungskern gelangen, an einen der vielen Rezeptoren und zwar nur an denjenigen, der eine besondere Beziehung zu ihnen hat, wenn also die haptophoren Gruppen des Toxins und der Rezeptoren aufeinanderpassen „wie der Schlüssel zum Schloß paßt“. Die Besetzung von Rezeptoren durch die haptophore Gruppe der Toxine bedingt aber für das Leben, besonders die Ernährung der Zelle, einen Defekt. Bei sehr großen Giftdosen oder sehr empfindlichen Zellen tritt der Tod der Zelle ein; ist die Wirkung nicht so stark (nicht tödliche Toxindosen) oder werden weniger empfindliche Zellen von dem Gift getroffen, so tritt nur eine Reizung ein. Der Defekt löst Regenerationserscheinungen aus, derart, daß die durch die Besetzung ihrer natürlichen Funktion entzogenen Rezeptoren neugebildet werden. Einem von Weigert begründeten biologischen Gesetze folgend, bleibt die Neubildung nicht auf den Ersatz des Defektes beschränkt, sondern es erfolgt eine Überregeneration. Diese Überregeneration, die durch fortgesetzte

Toxinzufuhr in vorsichtig steigenden Dosen gesteigert werden kann, hat zur Folge, daß die überproduzierten Rezeptoren von der Zelle abgestoßen werden und in die Blutflüssigkeit gelangen. Diese frei im Blut zirkulierenden Rezeptoren sind die Antitoxine, es sind dies also normale, nur übermäßig erzeugte Zellenbestandteile und Reaktionsprodukte des Organismus auf das eingedrungene Toxin. Entsprechend ihrer Entstehung haben sie die Eigenschaft, die haptophore Gruppe des entsprechenden Toxins chemisch zu binden, bewahrt (Abb. 1), sie sind daher befähigt, schon innerhalb der Blutbahn das Gift abzufangen, von den rezeptorenführenden und deshalb giftgefährdeten Zellen abzulenken und so die Zelle vor dem Angriff der Toxine zu schützen (aktive Immunisierung). In den Kreislauf eines zweiten Organismus gebracht, üben diese freien Rezeptoren naturgemäß dieselbe Wirkung aus (passive Immunisierung). Ebenso wie die Toxine können auch andere Substanzen, wie wir sehen werden, die Bildung von Antikörpern anregen, wenn der entsprechende Rezeptor in der Zelle enthalten ist, aber nur solche Substanzen mit Antigencharakter, die vom Zellprotoplasma gebunden werden, sind fähig, zur Bildung von Antikörpern Veranlassung zu geben.



Abb. 1 (nach Levaditi).
t toxophore Gruppe des Toxins.
h haptophore " " "
a Antitoxin (freier Rezeptor).

Wenn in einem Tierkörper gar keine passenden Rezeptoren vorhanden sind, so kann das Gift nicht wirken, es wird nicht gebunden, und es können sich keine Antitoxine bilden. Injiziert man einer Schildkröte Tetanustoxin, so bleibt das Tier gesund, es findet auch keine Antitoxinbildung statt, die Zellen besitzen keine Rezeptoren für das Tetanusgift, sie binden es nicht, so daß das Gift noch lange Zeit nach der Injektion im Blute nachweisbar ist. Ebenso verhält sich die Taube gegen Lyssagift, das in das Gehirn eingebrachte Lyssagift ist nach 20 Tagen noch darin nachzuweisen, es tritt keine Spur von Erkrankung, aber auch keine Spur von Antitoxinbildung auf. Andere Tiere produzieren dagegen Antitoxin gegen Gifte, trotzdem sie gegen dieselben unempfindlich sind. Der Alligator bindet injiziertes Tetanusgift, es verschwindet sehr schnell aus seinem Blute; doch erkrankt er nicht, weil die Zellen gegen die toxophore Gruppe

unempfindlich sind, andererseits bildet er im Gegensatz zu der Schildkröte reichliche Mengen von Antitoxin. Eine Reihe von Tierarten produziert nach Einverleibung von Tetanusgift Tetanusantitoxin, ohne daß es zu krankhaften Störungen des Zentralnervensystems kommt, indem andere Organe ihres Körpers bindende Gruppen für das Toxin haben und die Rezeptoren dieser Organe die Antitoxinproduktion übernehmen. So besitzt nach v. Wassermann das Kaninchen im Gegensatz zum Meerschweinchen nicht nur im Zentralnervensystem, sondern auch in der Milz und Leber Rezeptoren für die Verankerung des Tetanusgiftes, also in Organen, die durchaus nicht durch besondere Empfindlichkeit für dieses Toxin ausgezeichnet sind. Kaninchen können daher an Tetanus erliegen, ohne die typischen Kontrakturen zu zeigen (Tetanus ohne Tetanus); trotzdem bilden sie Antitoxin.

Zur Erzeugung des Antitoxins genügt auch die haptophore Gruppe des Toxins (Toxoid) allein, da die Bindung der haptophoren Gruppe an die Seitenketten des Protoplasmas die Überproduktion und Abstoßung derselben bewirkt. Nach Wassermann und Bruck muß aber dabei die Bindung mit einem bestimmten Grad von Reiz einhergehen, um die Abstoßung der Rezeptoren zu erzielen; mit einem vollkommen ungiftig gewordenen Tetanustoxin, also der reinen haptophoren Gruppe, ließen sich keine beträchtlichen Mengen von Antitoxin erzeugen, wohl aber mit einem noch schwach wirkenden Gift, das noch Spuren toxophorer Gruppen enthält; es genügen also ganz minimale Reize dazu. Ebenso kommt es nicht zur Antitoxinbildung bei Einspritzung eines genau neutralisierten Gemisches von Toxin und Antitoxin, da die mit Antitoxin besetzten haptophoren Gruppen des Giftmoleküls unfähig sind, von den Körperzellen gebunden zu werden und deshalb keine Neubildung von Rezeptoren stattfindet; hierzu ist also ein gewisser Reiz (Bindungsreiz) notwendig.

Die Grundzüge der Ehrlichschen Seitenkettentheorie lassen sich also kurz folgendermaßen zusammenfassen: ein Gift ist nur krankmachend für solche Individuen, welche eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Das eindringende Gift wird an die Seitenketten oder Rezeptoren gebunden, die Zelle reagiert darauf mit einer Überproduktion dieser Rezeptoren, die dann abgestoßen werden und in das Blut übergehen (Antitoxin), mit anderen Worten: dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung

zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlauf des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Rezeptoren, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zellen. v. Behring drückt die Ehrlichsche Hypothese so aus: dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet und das daselbst vorhandene Toxin durch seine Bindung und Neutralisation verhindert, an die empfindlichen Zellen heranzutreten.

Eine Stütze für diese Theorie erbrachten die Untersuchungen von Wassermann. Da das Tetanustoxin in erster Linie auf die Zellen des Zentralnervensystems wirkt, so war anzunehmen, daß das normale Rückenmark imstande sein muß, auch außerhalb des Organismus in vitro Tetanusgift zu binden; dies war in der Tat der Fall. Wurde Meerschweinchen Tetanusgift und eine Emulsion von Meerschweinchengehirn injiziert, so blieben die Tiere am Leben; schwächer schützte eine Emulsion von Rückenmark; die anderen Organe des Meerschweinchens waren völlig unwirksam. Wie Doenitz ferner zeigte, vermag nur die graue Substanz des Nervensystems, nicht aber die weiße Toxin zu binden, ferner verliert das Gehirn durch Kochen seine bindende Fähigkeit. Nach Untersuchungen von Blumenthal, sowie von Ransom wird das Tetanusgift auch im lebenden Tier vom Zentralnervensystem gebunden. Wenn man Tetanusgift in tödlichen Dosen empfindlichen Tieren einspritzt und nach dem Tode derselben die einzelnen Organe auf ihren Giftgehalt untersucht, so lassen sich überall beträchtliche Giftmengen nachweisen, nur nicht im Zentralnervensystem. Ferner verliert das Nervengewebe dieser Tiere je nach der Menge des eingeführten Toxins und der Art der Injektion entweder teilweise oder vollkommen die Eigenschaft, als Emulsion antitoxisch zu wirken, und kann sogar toxisch werden. Auch das Botulismusgift, das zum Nervensystem Beziehungen hat, wird vom Zentralnervensystem gebunden, dagegen nicht das Diphtheriegift, das klinisch keine Verwandtschaft zum Zentralnervensystem hat. Für die Ehrlichsche Anschauung sprechen auch Abrin-Immunisierungsversuche von Roemer von der Konjunktiva aus. Da die Konjunktiva spezifische Beziehungen zu den Giftmolekülen des Abrins besitzt, die sich in einer sehr lebhaften Entzündung äußert, so war anzunehmen, daß sie auch bei der Immunisierung eine Rolle spielen mußte. In der Tat hatte bei einem Kaninchen, welches vom rechten Auge aus immunisiert und in der dritten Woche getötet worden war, die Konjunktiva dieses Auges deutliche giftneutralisierende Wirkung — eine Maus, die eine Mischung von Abrin und dieser Konjunktiva erhielt, blieb gesund —, während die Konjunktiva des anderen Auges wirkungslos war (lokale Erzeugung von Antitoxin). Überhaupt können nach v. Wassermann in jedem Gewebe unter dem Einfluß der Infektionsstoffe lokal Antikörper gebildet werden.

Die Seitenkettentheorie erklärt die wichtigste und wunderbarste Eigenschaft

der Antitoxine und überhaupt aller Antikörper, nämlich ihre Spezifität und ihre spezifische Entstehung einfach dadurch, daß die spezifische Beziehung des Toxins zu dem zugehörigen Reaktionsprodukt des Organismus gar nicht erst entsteht, sondern schon vorgebildet vorliegt. Bei der Vielheit der Gifte und der dagegen gebildeten Antitoxine ist es nach Ehrlich wenig wahrscheinlich, daß die Körperzellen, deren Funktion, die Bildung der Antikörper, als ein reaktiver Vorgang anzunehmen ist, jedesmal ganz neue, bis dahin unbekannte Atomgruppierungen im Körper schaffen sollten, vielmehr lag der Gedanke nahe, daß sich in den Zellen physiologische Analoga der spezifisch bindenden Antikörpergruppe vorfinden. Von verschiedenen Seiten wurden auch im normalen Blutserum eine Reihe von Antitoxinen nachgewiesen. So fanden Wassermann und Abel das Blut von Personen, welche niemals Diphtherie überstanden hatten, wirksam gegen Diphtheriegift. Ebenso zeigte das Serum von normalen Pferden in 20—30 % der untersuchten Tiere antitoxische Wirkung gegenüber dem Diphtheriegift, obwohl die Pferde gegen Diphtheriebazillen refraktär sind. Außerdem enthält das Pferdeserum Antitetanolysin, ferner Antistaphylotoxin und noch andere gegen bakterielle blutlösende Gifte gerichtete Antikörper.

Die prinzipielle Unabhängigkeit der Antitoxine von dem chemischen Aufbau der Toxine macht es verständlich, daß eine absolute Spezifität der Antitoxinwirkung nicht besteht; sie kann gegen verschiedene Toxine, welche die gleiche haptophore Gruppe besitzen, wirksam sein, so schützt z. B. Antirizin auch gegen Abrin und Robin, Antitoxin gegen Schlangengift wirkt auch gegen Skorpiongift.

Von einer Reihe von Forschern wurden gegen die Ehrlichsche Theorie Bedenken erhoben. Buchner hielt es bei der großen Zahl der schon bekannten Antikörper für wenig wahrscheinlich, daß alle diese Stoffe schon vor der Immunisierung in dem betreffenden Tier nur in viel geringerer Zahl als Seitenketten vorhanden gewesen seien; er erklärte die Spezifität dadurch, daß die Antitoxine einfach die in den Körpersäften entgifteten modifizierten Gifte seien. Dagegen spricht aber die Tatsache, daß die Menge des im Organismus gebildeten Antitoxins der des Giftes in keiner Weise entspricht; wie Knorr zeigte, wird durch Injektion von Tetanusgift beim Pferde eine Menge gebildet, welche das Hunderttausendfache der verwandten Giftdosis zu neutralisieren vermag. Roux und Vaillard zeigten ferner, daß man einem gegen Tetanus immunisierten Tiere durch wiederholte Aderlässe die gesamte Menge des Blutes entziehen kann und daß das stets neu regenerierte Blut doch noch dieselbe oder nahezu dieselbe antitoxische Kraft wie das ursprüngliche besaß, wenn auch keine einzige Toxininjektion mehr gemacht wurde. Wäre die auf diese Weise entzogene Antitoxinmenge aus dem eingeführten Toxin entstanden gewesen, so hätte, nachdem schon längst die letzte Spur des Giftes aus dem Körper verschwunden war, eine außerordentliche Verarmung des Blutes an Antitoxin eintreten müssen; es zeigte sich aber im Gegenteil, daß der Antitoxingehalt des Blutes in kurzer Zeit wieder auf das alte Niveau anstieg. Endlich erzielten Salomonsen und Madsen eine Steigerung des Antitoxingehalts des Blutes bei einem aktiv immunisierten Tiere durch Behandlung des Tieres mit Stoffen, welche die Sekretion der Körperzellen überhaupt steigern, wie z. B. mit Pilokarpin. Diese Beobachtungen sprechen gegen die Annahme, daß das Antitoxin ein im Körper umgewandeltes Toxin ist.

Gruber, ebenso Metschnikoff halten es aber doch für wahrscheinlich, daß die Antitoxine und ebenso alle andern Antikörper irgendwie von den Stoffen, welchen sie entgegenwirken, abstammen. Bei der großen Zahl der schon bekannten Antikörper hält es Gruber für wenig wahrscheinlich, daß alle diese Stoffe normale Bestandteile des Blutes seien, die nur je nach Bedarf reichlicher produziert werden, sondern sie sind als Sekrete bestimmter Körperzellen unter der Wirkung des Toxinreizes aufzufassen. Die Antitoxinproduktion ist ein selbständiger Vorgang vom Charakter der Sekretion; es sind aber nicht die giftempfindlichen, sondern andere Organe, etwa die blutbildenden oder die Drüsen für innere Sekretion, welche die Antikörper liefern. Alles, was die Tätigkeit der sezernierenden Organe beeinflußt, würde dann auch die Antitoxinbildung und -absonderung beeinflussen. Eine ähnliche Anschauung hat auch Metschnikoff; er hält es für wohl denkbar, daß das Toxin innerhalb der Zellen umgewandelt und dann in äußerst feiner Verteilung mit anderen immunisierenden Substanzen von ihnen sezerniert wird; diese Sekretion erfolgt allmählich, bei Injektion von Reizmitteln wie Pilokarpin aber rasch. Die Zellen spielen also auch nach diesen Forschern eine Rolle, aber der Unterschied zwischen ihrer und der Ehrlichschen Anschauung besteht darin, daß nach ihrer Ansicht das in den Zellen abgelagerte und die Sekretion der Immunsubstanzen hervorrufende Toxin in den Antitoxinen wieder erscheint und deren Spezifität bedingt, während nach der Ehrlichschen Anschauung das Toxin wohl die Produktion und Abstoßung der Rezeptoren (Antitoxine) verursacht, seinerseits aber mit den Antitoxinen nichts zu tun hat. Ferner ist nach Gruber das die Antitoxine sezernierende Organ nicht das für das Gift empfindliche, unter der Giftwirkung erkrankte, sondern ein gesundes; nur ein solches Organ ist zur Antitoxinerzeugung befähigt, welches für die toxophore Gruppe des Giftes unempfindlich ist. Das Huhn, dem man große Mengen von Tetanustoxin subkutan oder intravenös einspritzt, bildet reichlich Antitoxin, ohne die geringsten Krankheitserscheinungen zu zeigen. Bei intrazerebraler Injektion stirbt es dagegen durch ganz geringe Toxinmengen an Tetanus. Nach der Seitenkettentheorie könnte man das so erklären, daß, wie beim Kaninchen, die Antitoxinbildung außer im Gehirn und Rückenmark auch in anderen Organen erfolgen kann, welche das Gift binden.

Antifermente.

Analog der Bildung der Antitoxine entstehen nach der Injektion von Fermenten spezifische Antifermente, welche die Wirkung der Fermente aufheben. Durch Einspritzung von Lab wird eine Substanz erzeugt, das Antilab, das die spezifische Fermentwirkung des Lab aufhebt (Morgenroth). Andere Antifermente sind Antidiastase, Antitrypsin, Antipepsin, Antiemulsin, Antisteapsin, das Antifibrinferment und das Antileukozytenferment. Das proteolytische Ferment der Leukozyten (Müller und Jochmann) findet sich ausschließlich bei den polynukleären Leukozyten, nicht bei den Lymphozyten; frei und

wirksam wird es erst nach dem Absterben der Leukozyten. Das Antiferment des Leukozytenferments findet sich im normalen Blutserum, sowie in Transsudaten und Exsudaten. Ein Zusatz der drei- bis fünffachen Menge von Blutserum zum Eiter kann dessen eiweißverdauende Wirkung völlig aufheben. Dieses Antiferment im Blutserum ist thermolabil, bei Temperaturen über 60° geht es zugrunde. Die Antifermente werden neuerdings auch therapeutisch verwendet.

Normales Menschenserum hemmt auch die verdauende Kraft von Trypsinlösungen in geringem Maße; gesteigert ist dieses Vermögen bei allen mit Kachexie und Eiweißzerfall einhergehenden Prozessen, so bei Karzinomen, chronisch-septischen Affektionen. Nach Brieger und Trebing sollte die Antifermentreaktion für Karzinome charakteristisch sein, doch hat sich dies nicht bestätigt, da sie auch bei anderen Krankheitszuständen gefunden wurde.

Lysine.

Wie der Organismus auf die Einverleibung der löslichen Toxine Antitoxin erzeugt, bildet er gegenüber fremdartigen Zellen verschiedener Art spezifische, diese Zellen lösende Stoffe, die Lysine. Derartige Antikörper werden gebildet gegen Bakterien: Bakteriolysine, gegen rote Blutkörperchen: Hämolysine und gegen andere Zellen: Zytolysine oder Zytotoxine. Für die Abwehr gegenüber lebenden Infektionserregern kommen nur die Bakteriolysine in Betracht, doch ist eine genauere Besprechung der Hämo- und Zytolysine notwendig, da bei diesen Stoffen die Wirkungsart der Bakteriolysine festgestellt wurde und deutlicher erklärt werden kann.

a) Bakteriolysine.

Während die Antitoxine nur auf die von den Bakterien gebildeten Gifte wirken und die Bakterien selbst unbeeinflußt lassen, vernichten die Schutzstoffe bei der natürlich oder künstlich erworbenen Bakterienimmunität, die Bakteriolysine, die lebenden, in das Innere eingedrungenen Infektionserreger und verleihen so dem Organismus Schutz gegen die Invasion der Krankheitserreger. Derartige Schutzstoffe finden sich in dem Blute von Menschen und Tieren, welche eine natürliche oder künstliche Cholera- oder Typhusinfektion durchgemacht haben. Die Art und Weise, wie diese von R. Pfeiffer entdeckten bakteriolytischen Stoffe wirken, läßt sich be-

obachten, indem man eine Mischung von hochwertigem verdünntem Immunserum, z. B. von Choleraserum und den betreffenden Bakterien (Choleravibrionen) einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle spritzt und dann von Zeit zu Zeit mit Glaskapillaren Tropfen des Exsudates entnimmt und frisch oder gefärbt untersucht. Die Bakterien gehen in kürzester Zeit auf eigentümliche Weise in dem Peritonealinhalt zugrunde, sie büßen fast momentan ihre Beweglichkeit ein, fangen nach 10 Minuten an aufzuquellen und verwandeln sich nach weiteren 10 Minuten in kleine kokkenähnliche Kügelchen (Degenerationsformen der zugrunde gehenden Vibrionen). Nach weiteren 20 Minuten ist auch von diesen Vibrionentrümmern fast nichts mehr zu sehen; die Choleravibrionen haben sich in dem Bauchhöhleninhalt aufgelöst, indem sie dabei dem Exsudate eine eigentümliche fadenziehende Beschaffenheit verleihen (Pfeiffersche Reaktion). Das Tier bleibt am Leben. In der Bauchhöhle eines Tieres, dem Choleravibrionen ohne Serum oder ein Gemisch von Vibrionen und normalem Serum eingespritzt werden, bleiben dagegen diese beweglich, vermehren sich und bedingen den Tod des Tieres. Dieselbe Erscheinung der Bakteriolyse tritt auch ein, wenn man einem künstlich gegen Cholera hochimmunisierten Meerschweinchen Choleravibrionen allein in die Bauchhöhle einspritzt.

Antitoxische Eigenschaften gegenüber den in den Bakterien enthaltenen Giftstoffen besitzen diese Körper nicht, wenigstens nicht in erheblichem Grade, ja es können sogar Tiere, in deren Bauchhöhle das Serum eine Auflösung der Bakterien herbeigeführt hat, an diesen intrazellulären, nun durch die Auflösung frei gewordenen Giften zugrunde gehen; namentlich wird dies der Fall sein, wenn die Zahl der im Organismus kreisenden Bakterien eine große ist. Doch lassen sich aus Cholera- und Typhuskulturen Toxine gewinnen, mittels deren Antitoxine (Antiendotoxine) hergestellt werden können, allerdings sind die bis jetzt gewonnenen Antitoxine nur schwach. Überhaupt scheinen alle antibakteriellen Sera eine gewisse Quote Antitoxin oder Antiendotoxin zu besitzen.

Die Bakteriolysine wirken, besonders in dem Serum hochimmunisierter Tiere, noch in sehr starken Verdünnungen; so reicht von hochwertigem Choleraserum $^1/_{10}$ mg aus, um eine sicher tödliche Menge Cholerakultur im Peritoneum zur Auflösung zu bringen. Bakteriolysine wurden außer bei Typhus und Cholera gegenüber vielen

anderen Infektionserregern (B. pyocyaneus, Dysenterie, B. coli u. a.) gewonnen. Die Herstellung eines Immunserums bei Tieren werden wir später kennen lernen; man spritzt einem Tier lebende, abgeschwächte oder abgetötete Kulturen ein und entnimmt nach einiger Zeit Blut.

Die Wirkung des Immunserums bei der Bakteriolyse ist eine quantitative, man kann also wie beim antitoxischen Serum die Sera titrieren, d. h. die Mindestmenge von Serum ermitteln, die gerade noch imstande ist, im Tierkörper eine bestimmte Menge einer Bakterienkultur zur Auflösung zu bringen. Die Virulenz der Kultur ist dabei von großer Bedeutung, zur Auflösung von hochvirulenten Kulturen ist weit mehr Serum nötig als für eine wenig virulente Kultur. Das bei den Antitoxinen gültige Gesetz der multiplen Proportion hat für die Bakterienimmunität keine Geltung; es gelingt nicht, gegen Multipla der Infektionsdosis durch Multipla der Serumdosis zu schützen.

Die bakteriolytische Wirkung des Immunserums ist spezifisch, Choleraserum löst nur Choleravibrionen, Typhusserum nur Typhusbazillen. Man benutzt daher diese spezifische Eigenschaft zu diagnostischen Zwecken nach zwei Richtungen: zur Identifizierung einer Bakterienart und zur Diagnose einer Krankheit. Wenn z. B. eine aus den Ausscheidungen eines Typhuskranken isolierte typhusverdächtige Bakterienart durch ein Typhusserum, das durch Vorbehandlung von Tieren mit Typhusbazillen gewonnen wurde, aufgelöst wird, so handelt es sich bei dieser Bakterienart um eine Typhuskultur; fällt dagegen die Reaktion negativ aus, so handelt es sich nicht um Typhusbakterien. Allerdings ist, wie weitere Untersuchungen gezeigt haben, die Reaktion insofern nicht absolut spezifisch, als z. B. das Typhusserum auf manche dem Typhusbazillus nahe verwandte Stämme etwas stärker abtötend wirkt als Normalserum, aber niemals ebenso intensiv wie auf die zur Immunisierung benutzten Typhusbazillen selbst. In diesem Befund kommt die Gattungsverwandtschaft der betreffenden Bakterien zum Ausdruck (Gruppenreaktion). Doch sind die Unterschiede in den Serummengen beträchtlich, es muß daher die stärkste Verdünnung, in der das Serum noch wirkt, ausgewertet werden; die Bakterienart, bei der das Serum in der stärksten Verdünnug wirkt, ist die infizierende des untersuchten Falles (s. Technik). Weiterhin wird der bakteriolytische Versuch benutzt zur biologischen Diagnose

einer noch bestehenden oder bereits überstandenen Krankheit, wie des Typhus oder der Cholera. Hat das von einem typhusverdächtigen Kranken entnommene Serum die Eigenschaft, eine sichere Typhuskultur in der Verdünnung von mindestens 1 : 100 aufzulösen, so beweist dies, daß der Untersuchte Typhusbakteriolysine in seinem Blut hat und an Typhus leidet oder ihn kurz überstanden hat. Für die Identifizierung einer aus dem Körper des Kranken gezüchteten Kultur braucht man also ein durch Immunisierung von Tieren gewonnenes, stark wirksames spezifisches Serum, zur Diagnose der Krankheit aus dem Blut eine einwandsfreie Kultur.

Als die Bildungsstätte der bakteriolytischen Stoffe konnte R. Pfeiffer und Marx für Cholera, von Wassermann für Typhus die blutbildenden Organe, insbesondere die Milz, das Knochenmark und die Lymphdrüsen feststellen. In den Organen beginnt die Produktion der Schutzstoffe bei der künstlichen Choleraimmunisierung bereits nach 24 Stunden und nimmt gegen den vierten und fünften Tag immer mehr zu. Von diesen Organen aus werden dann die Schutzstoffe an das Blut abgegeben, womit die Immunisierung des Körpers beendigt ist. Nach Ehrlich werden auch die Lysine dadurch produziert, daß die Bakterien von den entsprechenden Zellrezeptoren gebunden, diese dann im Überschuß regeneriert und als spezifische Lysine in das Blut abgestoßen werden. Nach von Wassermann können nicht die blutbildenden Organe allein, sondern unter Umständen jede Zelle, welche imstande ist, Infektionsstoffe zu binden, auch die betreffenden Bakteriolysine produzieren; wenn man einer Reihe von Kaninchen Typhusbazillen intravenös, einer anderen Reihe intrapleural und anderen intraperitoneal einspritzt, so zeigt je nach der Wahl der Eingangspforte entweder das Serum oder das Pleuraexsudat oder das Peritonealexsudat einen besonders starken Gehalt an Antikörpern. Heim fand bei den gegen Pneumokokken immunisierten Tieren fast sämtliche Zellgebiete des immunisierten Körpers schutzstoffhaltig; insbesondere enthält die Muskulatur reichlich Schutzstoffe und bildet sie wahrscheinlich auch. Durch Fermentation mittels anaërober Bazillen wurden die in den Zellen eingeschlossenen Schutzstoffe frei. Die Zellen beantworten also den Kontakt mit Bakterien durch lokale immunisatorische Reaktionen. Die bei manchen Krankheiten durch einmaliges Überstehen erworbene lokale Resistenz der Gewebe, z. B. der Darmschleimhaut, gegenüber den Typhusbazillen beruht nach v. Wassermann auf einer uns noch unbekannten spezifischen biologischen Umstimmung des Gewebes, so daß später eindringende Typhusbazillen keine Wirkung auf die Zelle mehr haben. Diese lokale Immunität der Gewebe gegenüber den Infektionserregern ist aber mit der Serumimmunität nicht identisch.

Auch die Bakteriolysine sind ebensowenig wie die Antitoxine etwa nur direkte Umwandlungsprodukte der Bakterien. Wie Kolle und Friedberger zeigten, regt schon eine einmalige Injektion von kleinsten Mengen Cholerabakterien bei Menschen und Tieren eine

sehr starke Produktion von Immunkörpern an, deren Menge in gar keinem Verhältnis zu den einverleibten Bakteriendosen steht. Durch 1 mg abgetöteter Cholerakultur werden beim Menschen Bakteriolysine erzeugt, welche viele Tausend Milligramm Choleravibrionen im Meerschweinchen auflösen. Bei intravenöser Injektion bedarf es sogar nur unendlich kleiner Mengen, $^1/_{1000}$ mg einer abgetöteten Cholerakultur, um bei Kaninchen Immunserum zu erzeugen; bei subkutaner Injektion müssen dagegen größere Mengen genommen werden. Nach R. Pfeiffer ist das Auftreten der Bakteriolysine als spezifische Sekretion auf spezifischen Reiz aufzufassen.

Ursprünglich wurde von R. Pfeiffer angenommen, daß die Bakteriolysine nur im Tierkörper wirken, da im Reagenzglas keine starke bakterientötende Wirkung nachzuweisen war; es hatte sich gezeigt, daß vorher ganz unwirksame Choleraserumverdünnungen nach 20 Minuten langem Verweilen im Peritoneum des Meerschweinchens so verändert wurden, daß nun auch außerhalb des Organismus ausgesprochene Bakteriolyse zustande kam. Metschnikoff und Bordet fanden aber auch im Reagenzglase deutliche, direkt unter dem Mikroskop zu beobachtende Bakteriolyse, wenn ganz frisches Immunserum benutzt wurde oder zu älterem Immunserum Peritonealflüssigkeit oder frisches normales Serum zugesetzt wurde; dagegen ist älteres, schon länger aufbewahrtes Immunserum unwirksam, die bakteriolytische Wirkung geht also spontan beim Stehen des Serums verloren. C. Fraenkel und Sobernheim machten die wichtige Beobachtung, daß man durch Erhitzen auf 60° einem Immunserum seine bakteriziden Eigenschaften völlig nehmen, daß man aber mit einem solchen Serum dennoch Tiere vor der tödlichen Infektion mit Choleravibrionen schützen kann. Wie Bordet dann zeigte, verliert ein außerhalb des Körpers bakterizid wirkendes Serum durch Erwärmen auf 56° diese Kraft vollständig; ein solches wirkungslos gemachtes Serum übt aber im Tierversuch unveränderte Schutzkraft aus und gewinnt auch im Reagenzglase die ursprüngliche Lösungskraft durch Zusatz einer kleinen Menge normalen Ziegen- oder Meerschweinchenserums, welches an und für sich nicht lösend ist. Man bezeichnet diese Vorgänge als Inaktivierung und Reaktivierung eines Serums. Bei der Bakteriolyse wirken also zwei Substanzen neben- und miteinander, eine im Immunblut enthaltene bei 56° haltbare, welche den Träger der spezifischen Schutzwirkung darstellt und

welche **Ehrlich** als **Immunkörper** oder **Ambozeptor** bezeichnet, und eine zweite, leicht zerstörbare (beim Stehen, beim Erhitzen auf 56°), welche in jedem normalen Serum vorkommt, das **Alexin** (**Buchner**) oder **Komplement** (**Ehrlich**). Die eigentliche abtötende Kraft kommt dem Komplement zu, während dem Immunkörper eine wichtige Vermittlerrolle zwischen dem Komplement und der betreffenden Bakterienart zufällt. Der durch die Vorbehandlung eines Tieres mit einer Bakterienart entstehende Immunkörper wirkt spezifisch nur auf den Mikroben, welcher im gegebenen Falle zur Vorbehandlung diente, während die nicht spezifischen Alexine oder Komplemente auf alle möglichen Bakterien wirken. Der Alexingehalt der Immunsera ist absolut nicht größer als der normaler Sera, der bedeutende Unterschied in der Wirkung beider Serumarten kann daher nur auf deren verschiedenen Gehalt an Immunkörpern bezogen werden. Wir werden den Mechanismus der Wirkung dieser beiden Komponenten bei der Besprechung der ganz analog den Bakteriolysinen wirkenden Hämolysine genauer erörtern. Der **Pfeiffer**sche Versuch gelingt im Tierkörper auch bei Verwendung von älterem Immunserum, das kein Komplement mehr enthält, deshalb so sicher und gleichmäßig, weil der Tierkörper das nötige Komplement liefert. Bei Verwendung von älteren oder durch Erhitzen auf 56° inaktiviertem Immunserum, dem frisches Serum eines normalen Tieres (Komplement) zugesetzt ist, läßt sich auch in vitro Bakteriolyse und Abtötung der Bakterien erzielen.

Darauf beruht die **Methode des bakteriziden Versuchs in vitro** nach **Neisser-Wechsberg** (s. Technik), die besonders von **Stern** und **Koerte** zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung des von Typhuskranken stammenden Serums und damit zur Diagnose von Typhus (ähnlich wie der **Pfeiffer**sche Tierversuch) benutzt wurde. Die Methode ist zwar einfacher, billiger, da sie kein Tiermaterial beansprucht und auch bei Berücksichtigung der Fehlerquellen in der Hand des Geübten zuverlässig, doch gibt der Tierversuch gleichmäßigere und eindeutigere Resultate. Übrigens geht nach **Töpfer** und **Jaffé** die Wirkung des Serums im Plattenversuch nicht mit der im Tierversuch immer parallel; es scheint daher, daß die beiden Vorgänge nicht auf derselben Ursache beruhen.

Bei dem Zusammentritt von Serum und den Bakterien in vitro wird der Ambozeptor an die Bakterien gebunden, ähnlich wie Antitoxin an Toxin, doch sind bei den Bakteriolysinen die Verhältnisse komplizierter, und eine völlige Absättigung gelingt nicht. Oft bestehen nach v. **Wassermann** zwischen den verschiedenen Stämmen derselben Bakterienart, z. B. Typhusbazillen, beträchtliche Unterschiede

in der Fähigkeit, die Ambozeptoren des spezifischen Serums zu binden. Bei einzelnen Bakterien ist diese Bindung spezifisch, so werden bei Choleraserum die Ambozeptoren von echten Choleravibrionen gebunden, von choleraähnlichen dagegen nicht, die Rezeptoren choleraähnlicher Vibrionen sind also von denen echter Choleravibrionen verschieden (Meinicke, Jaffé und Flemming); Virulenz und bindende Kraft stehen aber nicht konstant in Zusammenhang miteinander.

Für die therapeutische Wirksamkeit eines bakteriolytischen Immunserums sind beide Komponenten, der Ambozeptor und das Komplement, von derselben Bedeutung. Wie M. Neisser und Wechsberg bei bakteriziden Reagenzglasversuchen zeigten, ist aber nicht nur eine absolute Menge von Ambozeptor und Komplement zur Abtötung einer bestimmten Menge von Bakterien nötig, sondern die beiden Komponenten müssen auch in einem relativen Mengenverhältnis zueinander vorhanden sein. Injiziert man abgestufte Mengen eines durch Erhitzen inaktivierten Immunserums (Ambozeptor) mit konstanten Mengen von normalem frischem Serum (Komplement) und den betreffenden Bakterien einem Tiere, so versagen die Bakteriolysine bei den höheren Dosen des Immunserums, die Bazillen werden nicht abgetötet, sondern sie fangen zu wachsen an. Wahrscheinlich verbinden sich die Ambozeptoren bei großem Überschuß infolge einer hohen Avidität derselben zu den Komplementen mit diesen, während die Bakterien an Komplement nicht gebunden werden. Durch einen bedeutenden Überschuß von Immunkörpern kann also die bakterizide Wirkung aufgehoben werden (Komplementablenkung).

Nach Metschnikoff beruht auch bei Cholera und Typhus die Immunität in der Hauptsache auf Phagozytose; die extrazelluläre Auflösung der Bazillen beim Pfeifferschen Versuch ist durch den vorhergehenden Zerfall der Leukozyten bedingt. Durch die Injektion der Bazillen gehen eine Anzahl von Leukozyten durch Phagolyse zugrunde und lassen dabei das Komplement (Zytase) frei werden, welches nunmehr mit dem injizierten Immunserum die Auflösung der Bazillen in der freien Bauchhöhle hervorruft. Wird die Phagolyse dadurch ausgeschaltet, daß man einem Meerschweinchen am Tag vor dem Versuch Bouillon in die Bauchhöhle spritzt und so eine Ansammlung von widerstandsfähigen Leukozyten bewirkt, so tritt überhaupt keine extrazelluläre Auflösung der Bakterien auf; die so vorbereiteten

Leukozyten bleiben intakt und entfalten ihre phagozytären Eigenschaften (Metschnikoffscher Versuch). Diese Beobachtungen wurden von verschiedenen Seiten (Bail) bestätigt, von anderen bestritten.

b) Hämolysine. Komplementbindung. Wassermannsche Reaktion.

Unter Hämolyse versteht man den Austritt des Hämoglobins aus den roten Blutkörperchen. Das Stroma derselben ist nach Ehrlich als eine diffusionsverhindernde Membran aufzufassen, die den Austritt des im Serum leicht löslichen Hämoglobins verhindert. Wenn diese Membran durchlässig wird, so tritt das Hämoglobin aus dem Stroma aus und löst sich im Serum auf, das Blut wird lackfarben, das Stroma selbst bleibt dabei erhalten.

Zur Darstellung der Hämolyse (s. Technik) nimmt man 5 %ige Aufschwemmungen von defibriniertem Blut in 0,8 %iger Kochsalzlösung und setzt hierzu wechselnde Mengen des frischen aktiven hämolytischen Serums zu. Die Gemische werden zwei Stunden in den Brütschrank bei 37° gestellt, bei Hämolyse wird die vorher deckfarbene Blutflüssigkeit lackfarben.

Man kennt eine große Reihe von Körpern, die Hämolyse bedingen, zunächst zahlreiche chemische Substanzen, wie die Alkalien, Gallensäuren, insbesondere aber Saponin, Cyclamin u. a.; ebenso wirken verschiedene Substanzen pflanzlichen Ursprungs wie Rizin (das Alkaloid des Rizinussamens), Abrin, Robin, Krotin, Phallin. Auch verschiedene Bakterien besitzen hämolytische Eigenschaft, so das in Tetanuskulturen neben dem eigentlich krampferregenden Toxin, dem Tetanospasmin, enthaltene Tetanolysin, ebenso Bouillonkulturen von Choleravibrionen, B. pyocyaneus, Typhus- und Kolibazillen, Streptokokken und Staphylokokken. Die Staphylokokken produzieren außer einem Hämolysin, dem Staphylolysin (M. Neisser und Wechsberg), auch ein Leukozidin, das die Leukozyten lähmt und auflöst. Manche normale Sera, besonders das normale Pferdeserum, enthalten einen das Staphylolysin neutralisierenden Antikörper. Von tierischen Giften ist besonders das Schlangengift, das Kröten- und Spinnengift stark hämolytisch.

Auch das Serum vieler Tiere ist imstande, die Erythrozyten fremder Spezies aufzulösen: so besitzt namentlich das Aalserum starke hämolytische Eigenschaft. Bei den Transfusionsversuchen überzeugte man sich, daß das Blut eines Tieres bei subkutaner und besonders

bei intravenöser Injektion für eine andere Tierart und auch für den Menschen giftig werden kann, da die Blutkörperchen in dem fremden Serum mehr oder weniger schnell aufgelöst werden. So löst Hundeserum die Erythrozyten der Kaninchen bei 37° in $1\,^1/_2$ Minuten, die des Meerschweinchens schon in $^3/_4$ Minuten, die Blutkörperchen des Rindes werden im allgemeinen von fremdem Serum nur nach längerer Wirkung aufgelöst. Wie Buchner zeigte, hängt die hämolytische und die bakterizide Fähigkeit des Normalserums aufs engste miteinander zusammen, beide gehen beim Stehen oder Erhitztwerden des Serums verloren und sind auf die Wirkung derselben Stoffe, der Alexine, zurückzuführen.

Ein sehr bedeutender Fortschritt war es, als man die normal in relativ geringem Grade vorhandenen hämolytischen Eigenschaften des Blutserums künstlich hochgradig steigern bzw. beliebig neu erzeugen lernte und spezifische Hämolysine herstellte. Belfanti und Carbone zeigten zuerst, daß das Serum von Pferden, welchen Kaninchenblut wiederholt eingespritzt wurde, eine erhebliche Giftigkeit auf Kaninchen gewinnt, während das Serum eines nicht vorbehandelten Pferdes für Kaninchen unschädlich ist. Bordet, dem wir hauptsächlich die Ausbildung der Immunisierung mit Erythrozyten verdanken, fand dasselbe bei dem Serum von Meerschweinchen, welchen in 0,8 %iger Kochsalzlösung aufgeschwemmte rote Blutkörperchen von Kaninchen wiederholt injiziert worden waren; ein solches Serum löste im Reagenzglas sehr rasch und intensiv Kaninchenblutkörperchen, dagegen keine Erythrozyten anderer Blutarten. Diese hämolytischen Sera wirken also spezifisch nur auf das Blut, welches zur Vorbehandlung diente. Dasselbe Verhalten wurde bei einer ganzen Reihe von Tieren festgestellt; man kann das gesetzmäßig dahin ausdrücken, daß das Serum eines Individuums der Spezies A, welches durch intraperitoneale, subkutane oder intravenöse Injektionen mit den Erythrozyten der Spezies B vorbehandelt wird, die Eigenschaft bekommt, die Blutkörperchen der Spezies B in vitro aufzulösen, und zwar nur die der Spezies B. Ferner zeigte Bordet, daß durch solche spezifische Sera die hämolytische Wirkung von einem Tier auf das andere übertragen werden kann. Zur Erzeugung von Hämolysinen genügt nach Friedberger die Injektion kleinster Mengen von fremdartigen Erythrozyten (1—$1\,^1/_2$ mg einer 5 %igen Blutaufschwemmung).

Genauere Untersuchungen haben allerdings ergeben, daß die Wirkung der Hämolysine nicht streng spezifisch ist. So wirkt ein durch Injektion von Menschenblut gewonnenes Serum auf Menschenblutkörperchen, aber auch auf die des Affen, dagegen auf keine anderen; das mit Hühnerblut bei Meerschweinchen erzeugte Serum wirkt auch schwach hämolytisch auf Taubenblut (v. Dungern). Derartige Erscheinungen findet man aber nur bei einigermaßen verwandten Tieren, während die Hämolysine entfernter stehender Tierarten völlig verschieden sind. Auch diese Gruppenhämolysine wirken aber stets am stärksten gegenüber dem Blut des Tieres, das zur Vorbehandlung gedient hat, weit schwächer gegenüber dem der verwandten Tierarten; insbesondere sind die quantitativen Unterschiede sehr beträchtlich.

Ebenso wie das bakteriolytische Serum verliert auch das hämolytische durch halbstündiges Erwärmen auf 56° seine Wirkung. Setzt man zu diesem inaktivierten Serum eine kleine Menge frischen normalen Serums, die an und für sich nicht lösend wirkt, hinzu, so tritt wieder volle Hämolyse ein, das Serum wird reaktiviert. Wir müssen auch bei den Hämolysinen zwei neben- und miteinander wirkende Substanzen annehmen, den hitzebeständigen, spezifischen, durch die Vorbehandlung bedingten Immunkörper oder Ambozeptor und das bei 56° zerstörbare, bereits im normalen Serum enthaltene nicht spezifische Alexin oder Komplement.

Während diese Tatsache von allen Forschern zugegeben wird, sind die Ansichten über den Mechanismus der Einwirkung der beiden Komponenten geteilt. Da die Verhältnisse bei den Hämolysinen vollkommen den bei den Bakteriolysinen entsprechen und also auch für die Immunitätslehre von Bedeutung sind, so müssen wir die darüber angestellten Versuche genauer besprechen.

Zunächst zeigte sich, daß der Ambozeptor des hämolytischen Serums durch die spezifisch zugehörigen Blutkörperchen gebunden wird. Diese Bindung ist sehr fest, denn es gelingt nicht, den einmal gebundenen Ambozeptor durch Digerieren mit physiologischer Kochsalzlösung in nachweisbarer Menge wieder zu entreißen. Das Komplement tritt erst in Aktion, nachdem die Blutkörperchen sich mit dem Ambozeptor verbunden haben. Der Beweis hierfür wurde von Ehrlich und Morgenroth in folgender Weise erbracht. Werden Blutkörperchen mit Komplement (frischem normalem Serum) längere

Zeit zusammengebracht, dann durch Zentrifugieren vom Komplement getrennt und nun mit dem Ambozeptor ($^1/_2$ Stunde auf 56° erhitztes Immunserum) versetzt, so erfolgt keine Hämolyse. Wird dagegen zunächst der Ambozeptor und nach dem Zentrifugieren das Komplement zugesetzt, so tritt Lösung der Blutkörperchen ein, weil der Ambozeptor gebunden wurde. Ferner zeigte sich, daß der Ambozeptor bei 0° gebunden wird, während die Komplementwirkung erst in der Wärme bei 30° eintritt (Kältetrennungsversuch). Durch das Kälteverfahren kann also das Komplement aus dem aktiven Serum isoliert gewonnen werden. Ehrlich und Morgenroth deuteten diesen Versuch dahin, daß der Ambozeptor eine Bindungsgruppe mit maximaler, bereits in der Kälte vorhandener Avidität zum Blutkörperchen, andererseits eine solche mit geringerer, erst bei höheren Temperaturen in Wirksamkeit tretender Avidität für das Komplement besitzt. Das Komplement vermag dagegen sich nicht direkt mit den roten Blutkörperchen zu verbinden, vielmehr wirkt das Komplement nur durch die Vermittlung des Ambozeptors. Dieser besitzt zwei bindende Gruppen, die zytophile, welche an den Rezeptor des Blutkörperchens angreift, und die komplementophile, welche sich mit dem Komplement des normalen Serums verbindet, und zwar besitzt die erstere Gruppe, wie eben erwähnt, eine höhere Avidität als die zweite. Die Rolle des Ambozeptors besteht demnach darin, sich einerseits mit dem Blutkörperchen, andererseits mit dem Komplement zu verankern, welches nach Art eines Verdauungsfermentes auf die Blutkörperchen wirkt, und so dessen verdauende Wirkung auf die Erythrozyten zu vermitteln. Solange ein Ambozeptor kein Komplement enthält, ist er inaktiv, beim Erwärmen auf 56° geht das weniger widerstandsfähige Komplement zugrunde. Der Ambozeptor stellt also das Zwischenglied dar, welches Komplement und rote Blutkörperchen aneinander fesselt. Ehrlich hat daher die thermostabile Substanz des Serums

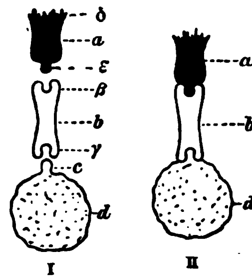


Abb. 2.

a Komplement mit zymotoxischer (δ) und haptophorer (ε) Gruppe.
b Immunkörper oder Ambozeptor mit komplementophiler (β) und zytophiler (γ) Gruppe.
c Rezeptor eines Blutkörperchens.
d Blutkörperchen.

Ambozeptor genannt, um die doppelseitig wirkende Fangkraft auszudrücken. Das Verhältnis zwischen Blutkörperchen, Ambozeptor und Komplement geht aus Abbildung 2 hervor.

Auch das Komplement besitzt nach Ehrlich zwei Funktionsgruppen, die haptophore, welche mit der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors reagiert, und die zymotoxische, welche die fermentähnliche blutlösende Wirkung ausübt. Durch Erhitzung des Serums auf 56° geht das Komplement in eine Modifikation, das Komplementoid (analog dem Toxoid), über, bei der die haptophore Gruppe noch erhalten ist, während die zymotoxische Gruppe ihrer Wirkungskraft beraubt ist; sie kann den Ambozeptor an seiner komplementophilen Gruppe wohl noch besetzen, aber ihn nicht mehr aktivieren.

In salzarmen Lösungen bleibt die Hämolyse aus, da das Komplement seine Wirksamkeit verliert. Bei der Entfernung der Salze mittels Dialyse zerfällt das Komplement nach Morgenroth und Ferrata in zwei Komponenten, deren eine in den Niederschlag des Serumglobulins übergeht, die andere in Lösung bleibt. Der Globulinniederschlag, „Mittelstück", wird, wie H. Sachs und seine Schüler nachgewiesen haben, von den ambozeptorhaltigen Zellen gebunden, der in der Lösung befindliche Teil, das „Endstück", tritt zu den Blutkörperchen erst dann in Beziehung, wenn das Mittelstück verankert ist, dann erst kann die Komplementwirkung eintreten. Ferner ist durch Versuche von H. Sachs wahrscheinlich gemacht, daß die Spaltung der Hämolysine in dem Kältetrennungsversuch nicht zwischen Ambozeptor und Komplement, sondern im Komplement vor sich geht.

Bei den Bakteriolysinen ist nach Ehrlich die Wirkung ebenso wie bei den Hämolysinen. Beim Zusammenbringen von Immunserum mit den betreffenden Bakterien in vitro wird der Ambozeptor gebunden. Wenn man zu einer Bakterienaufschwemmung das spezifische Serum gibt, das Gemisch bei Brüttemperatur aufbewahrt und dann die Bazillen aus der Flüssigkeit auszentrifugiert, so hat die über dem Bakterienbodensatz befindliche klare Flüssigkeit keine oder schwache bakteriolytische Wirkung; der Ambozeptor ist ganz oder teilweise gebunden, und zwar ist diese Bindung spezifisch.

Von verschiedenen Seiten wurden gegen diese Auffassung von Ehrlich und Morgenroth Bedenken erhoben; insbesondere wurde bestritten, daß Ambozeptor und Komplement eine Verbindung miteinander eingehen. Bordet nimmt an, daß durch den Eintritt des Ambozeptors in die Blutkörperchen diese eine spezifische Schädigung erfahren, die darin zutage tritt, daß die Blutkörperchen nun dem Einfluß der lösenden Alexine (Komplemente) unterliegen, der Ambo-

zeptor soll also die Blutkörperchen für die Alexinwirkung empfänglich, sensibel machen; Bordet nannte daher den Immunkörper Substance sensibilisatrice oder Sensibilisator. Nach Gruber reagiert das Alexin und der Immunkörper gar nicht unmittelbar aufeinander; der Immunkörper präpariert die Blutkörperchen und Bakterien und macht sie dadurch für die Wirkung des Alexins zugänglich. Dies geht aus folgendem Versuch hervor: man bringt Choleravibrionen in inaktiviertes Choleraserum, läßt sie einige Zeit darin, zentrifugiert und entfernt die Vibrionen wieder. Gibt man jezt zu der zentrifugierten Flüssigkeit normales Serum, so bleibt das Pfeiffersche Phänomen aus; der spezifische Immunkörper muß also aus dem Serum entfernt sein. Bringt man aber die so vorbehandelten Vibrionen (nachdem man sie zur Entfernung des Serums mit Kochsalzlösung ausgewaschen hat), in normales Serum, so werden sie in Kügelchen umgewandelt und aufgelöst. Der spezifische Stoff hat sich also auf die Vibrionen fixiert, dadurch sind sie gegen das Alexin oder Komplement empfindlich geworden. Der spezifische Immunkörper präpariert also die Bakterien und macht sie so für die Wirkung der Alexine zugänglich; Gruber bezeichnet daher den Immunkörper als Präparator.

Nach Metschnikoff fixiert sich der Immunkörper, „Fixateur“, auf die Bakterien bzw. Blutkörperchen, welche dabei weder abgetötet, noch erheblich geschädigt werden; solche von Fixatoren durchtränkte Mikroben werden aber leicht von Phagozyten aufgenommen und so im Innern in Körnchen verwandelt und zerstört[1]). Bei der erworbenen Immunität werden die Phagozyten zu erhöhter Wirkung erzogen durch die Bildung von Substanzen, welche diese Zellen zur Entfaltung ihrer Tätigkeit aufreizen (Stimuline).

Nach Ehrlich und Morgenroth bestehen auch die Hämo- und Bakteriolysine des normalen Serums, wie die künstlich erzeugten, aus dem Ambozeptor und dem Komplement; nur sind im Serum normaler Tiere die Ambozeptoren in sehr geringer Menge vorhanden, während sie im Immunserum sehr reichlich vertreten sind infolge der bei der künstlichen Immunisierung erhöhten

[1]) Wir haben also für den thermostabilen Immunkörper folgende Synonyma: Zwischenkörper, Ambozeptor (Ehrlich), Substance sensibilisatrice, Sensibilisator (Bordet), Präparator (Gruber), Fixateur (Metschnikoff), für die zweite im normalen Serum enthaltene thermolabile Substanz: Alexin (Buchner, Bordet), Komplement (Ehrlich), Zytase (Metschnikoff).



Produktion dieser Stoffe. Der Unterschied zwischen dem normalen und dem Immunserum ist in der Regel nur ein quantitativer, und man unterscheidet demnach natürliche und immunisatorische Ambozeptoren. Der bakterizide Stoff des normalen Blutserums, das Alexin Buchners, besteht also gleichfalls aus zwei Komponenten, dem thermostabilen, auf zahlreiche Bakterien wirkenden Ambozeptor (Normalambozeptor) und dem labilen Komplement; diesen zweiten Stoff hat daher Ehrlich als Komplement und nicht mehr als Alexin bezeichnet. Nach Gruber und Bordet hat aber in manchen Fällen das Komplement des Normalserums allein schon bakteriolytische Eigenschaften und ist also eine einheitliche Substanz, das Alexin im alten Buchnerschen Sinn.

Die Komplemente der verchiedenen Tierspezies sind, wie Bordet zeigte und wie von allen Seiten zugegeben wird, verschieden voneinander, denn sie wirken immer nur auf bestimmte Blutarten. Dagegen ist die Frage strittig, ob im Serum einer bestimmten Tierspezies ein oder mehrere Komplemente enthalten sind, ob also für alle die verschiedenen bakteriziden und hämolytischen Ambozeptoren ein und dasselbe Komplement paßt. Während namentlich Bordet diese Anschauung vertritt, nehmen Ehrlich und seine Mitarbeiter eine Vielheit der Komplemente an. Wir können hier auf die verschiedenen von beiden Seiten zur Stütze ihrer Ansicht ausgeführten Versuche nicht eingehen, doch sprechen eine Reihe von Tatsachen für die plurimistische Anschauung. Nach Ehrlich und Morgenroth müssen wir aber im Serum nicht nur eine Vielheit von Komplementen, sondern auch eine Vielheit der Ambozeptoren und zwar im normalen wie im Immunserum annehmen. Dies zeigt folgender Versuch. Ziegenserum löst Meerschweinchenblut und Kaninchenblut. Nach elektiver Entfernung des Ambozeptors durch die eine Blutart konnte man dennoch völlige Lösung der andern Blutart mit demselben Serum erreichen. Ebenso konnte R. Pfeiffer für die normalen bakteriolytischen Sera eine Vielheit der Ambozeptoren feststellen; nach Mischung des Serums mit einer Bakterienart (z. B. Cholera) und nachträglichem Abzentrifugieren waren noch deutliche Schutzwirkungen gegen andere Bakterien (z. B. Typhus) nachweisbar. M. Neisser zeigte die Verschiedenheit der bakteriziden von den hämolytischen Ambozeptoren des normalen Kaninchenserums dadurch, daß er demselben durch Zusatz toter Milzbrandbazillen seine bakterizide Kraft nahm, ohne daß dadurch seine hämolytische Kraft für Ziegen- und Hammelblutkörperchen verloren ging.

Auf Grund der Anschauung, daß das Blutserum nicht ein Komplement, sondern eine Reihe verschiedener Komplemente enthält, nimmt Ehrlich weiter an, daß die Ambozeptoren nicht nur ein einziges Komplement, sondern eine Reihe verschiedener Komplemente verankern können; dem Ambozeptor sind daher mehrere komplementophile Gruppen zu vindizieren, welche auf verschiedene Komplemente eingestellt sind. Für die Hämolyse ist es nicht notwendig, daß alle komplementophilen Gruppen besetzt sind, sie kann auch eintreten, wenn einige

für den betreffenden Fall verankerungsfähige Komplemente fehlen. Die für einen bestimmten Einzelfall von Hämolyse unumgänglich notwendigen Komplemente werden als „dominante", die nicht erforderlichen als „nicht dominante" bezeichnet.

Die Entstehung der Ambozeptoren erklärt Ehrlich nach der Seitenkettentheorie analog der Entstehung der Antitoxine folgendermaßen: Die Ambozeptoren sitzen normalerweise als Seitenketten (Rezeptoren) am Zellprotoplasma und dienen dem Stoffwechsel. Die in den tierischen Körper eingeführten roten Blutkörperchen oder Bakterien gelangen zur Resorption, indem sie durch die Rezeptoren aufgenommen werden. Durch diese Besetzung werden die Rezeptoren außer Funktion gesetzt und dadurch ihre Überproduktion und schließliche Abstoßung in die Blutbahn angeregt. Da solche Überproduktion zeitweise auch im normalen Stoffwechsel vorkommt, so finden sich im normalen Blute stets eine Menge der verschiedensten Rezeptoren (Ambozeptoren) in freiem Zustande vor, und ihrer Anwesenheit verdankt das normale Blut seine mannigfaltige nichtspezifische bakterizide und hämolytische Wirkung.

Nach Ehrlich stellt also der ganze Mechanismus der Hämolysin-Entstehung und -Wirkung und überhaupt die Immunität nichts anderes dar als ein Kapitel der allgemeinen Ernährungsphysiologie. Vorgänge, die denen der Antikörperbildung vollkommen analog sind, spielen sich im Haushalt des normalen Stoffwechsels fort und fort ab; in allen möglichen Zellen des Organismus kann die Aufnahme von Nährstoffen bzw. Produkten des intermediären Stoffwechsels Neubildung und Abstoßung von Rezeptoren veranlassen. Bei der großen Zahl der Organe und dem mannigfachen Chemismus ihrer Zellen ist das Blutplasma von einer Unzahl solcher abgestoßener Rezeptoren — zusammenfassend als Haptine bezeichnet — erfüllt. Die künstlich erzeugten Haptine besitzen genau dieselben Eigenschaften wie die natürlich vorkommenden. Bei dem Vorgang der Immunisierung werden neue Substanzen nicht gebildet, diese sind schon vor der Vorbehandlung vorhanden, aber in geringerer Menge als vorher; es findet nur eine einseitige Vermehrung einer normaliter bereits vorhandenen Substanz statt, es wird also eine schon bestehende Eigenschaft gesteigert.

Ehrlich unterscheidet drei Arten von Rezeptoren. Die Rezeptoren erster Ordnung sind nur durch eine spezifische haptophore Gruppe ausgezeichnet. Ihre Hauptvertreter sind die Anti-

toxine, die eben nur die Funktion haben, die Toxine durch deren Verankerung unwirksam zu machen. Die Rezeptoren zweiter Ordnung besitzen außer einer haptophoren Gruppe noch eine zweite spezifische (zymophore) Funktionsgruppe, mit der sie auf das gefesselte Substrat einwirken können; zu ihnen gehören die Agglutinine und Präzipitine. Die Rezeptoren dritter Ordnung sind durch zwei haptophore Gruppen ausgezeichnet; es sind dies die Ambozeptoren. Diesen fällt nach Ehrlichs Anschauung eine Hauptfunktion im Zelleben zu, indem sie die Fähigkeit besitzen, einerseits Nährstoffe und andererseits im Blut kreisende Fermente an die Zelle zu fesseln und dadurch jene Moleküle zu zerlegen und assimilierbar zu machen. Wenn diese Ambozeptoren durch Immunisierung mit Zellen, die durch geeignete Rezeptoren befähigt sind, sich mit ihnen zu verbinden, ins Serum gelangen, so wirken sie hier in der nämlichen Weise, sie verbinden sich mit der einen, zytophilen Gruppe mit der Zelle, mit der anderen, komplementophilen Gruppe reißen sie das im normalen Serum vorhandene Komplement, das eigentlich wirksame Prinzip, an sich. Die Komplemente faßt Ehrlich als einfache, den Zwecken des inneren Stoffwechsels dienende, Zellsekrete auf, an deren Produktion die Leukozyten an erster Stelle beteiligt sind.

Wie der Organismus bei Einführung von Blutkörperchen fremder Art durch spezifische Hämolysine (Heterolysine) reagiert, erfolgt dies auch, allerdings in schwächerem Maße, in den Fällen, in welchen Blutkörperchen derselben Tierart, aber von einem anderen Individuum stammend, zur Resorption gelangen. Es entstehen, wie Ehrlich und Morgenroth an Ziegen zeigten, Isolysine; niemals aber gewann das Serum die Eigenschaft, die eigenen Blutzellen aufzulösen, es bilden sich also keine Autolysine. Das Ausbleiben der Autolysinbildung ist nach Ehrlich und Morgenroth auf ganz bestimmte Regulationsvorgänge im Organismus zurückzuführen; unter pathologischen Verhältnissen kann aber eine Auflösung der eigenen Blutkörperchen durch Autolysine erfolgen, so fanden Donath und Landsteiner im Serum der an paroxysmaler Hämoglobinurie leidenden Personen einen Ambozeptor, der auf die eigenen Blutkörperchen wirkt, aber von letzteren nur bei niedriger Temperatur (0—15°) gebunden wird. Das Serum der Hämoglobinuriker löste Blutkörperchen auf, wenn die Mischung zuerst ab-

gekühlt und dann der Körpertemperatur ausgesetzt wurde. Diese Eigenschaft ist lediglich durch die Eigenschaft des Serums bzw. des Plasmas der Kranken bedingt, da die Blutkörperchen des Hämoglobinurikers auch durch die normaler Menschen ersetzt werden konnten.

Die künstlich erzeugten Isolysine erweisen sich nicht dem Blute jedes Individuums gegenüber wirksam, sondern zeigen weitgehende Variationen, ebenso wie auch die Blutkörperchen sich den von verschiedenen Ziegen gewonnenen Isolysinen gegenüber abweichend verhalten. So waren bei der Untersuchung 13 verschiedener isolytischer Sera, die durch Vorbehandlung von 13 Ziegen mit Ziegenblut gewonnen waren, ebenso viele verschiedene Isolysine nachweisbar. Das Serum der Ziege I löste z. B. die Blutkörperchen von Ziege A und B, das Serum von Ziege II diejenigen von Ziege C und D, ein drittes Serum die von B und E usf. Es zeigt sich also, daß alle 13 Isolysine different waren; die Zellen derselben Spezies sind daher nicht als biologisch gleichwertig aufzufassen, sondern sie besitzen eine ungeahnte Mannigfaltigkeit.

Wie v. Dungern zuerst zeigte, können die verschiedenen Gewebe ein und derselben Tierart außer den spezifischen auch ähnliche organisierte bindende Gruppen aufweisen. So erhält man durch Vorbehandlung mit Flimmerepithel, Kuhmilch, Spermatozoen ein Immunserum, welches auch die Blutkörperchen derselben Tierart angreift, freilich in geringerem Grade als das mit Blut selbst gewonnene; die verschiedenen hämolytischen Immunkörper sind aber qualitativ verschieden und besitzen immer zu den zugehörigen Zellen die größte Affinität. Ebenso entstehen durch Immunisierung mit zellfreiem Serum, sogar mit Ziegen- und Menschenharn (Schattenfroh), auf Blutkörperchen wirkende Antikörper.

Durch geeignete Immunisierung von Tieren mit fremdartigen Hämolysinen erhält man Antihämolysine; das Hämolysin wirkt also als Antigen. So hebt das Serum von Tieren, die gegen Aalblut immunisiert sind, die hämolytische Wirkung desselben auf. Die Antihämolysine neutralisieren die Hämolysine und vermögen sogar das bereits an den Blutkörperchen verankerte Hämolysin unschädlich zu machen, also bereits vergiftete Blutkörperchen zu heilen. Wie Ehrlich und Morgenroth, sowie Bordet zeigten, kann man leicht solche Antihämolysine erzeugen, namentlich wenn man Tierarten benützt, deren Blutkörperchen dem betreffenden Hämolysin gegenüber nicht empfindlich sind, z. B. Kaninchen dem für Ochsenblut spezifischen Hämolysin gegenüber. Nach der Zusammensetzung

der Hämolysine (Ambozeptor und Komplement) können die Antihämolysine Antiambozeptoren oder Antikomplemente sein. In der Tat wurden durch Injektion von ambozeptoren- oder komplementhaltigem Serum jene beiden Körper erzeugt, welche die Wirkung desjenigen Körpers neutralisieren, der zu ihrer Bildung geführt hat. Sowohl Antiambozeptoren als Antikomplemente wurden wiederholt auch in normalem Serum gefunden, letztere namentlich in Transsudaten und Exsudaten. Auch bei den Bakteriolysinen wurden solche Antikörper gefunden, so Antiambozeptoren gegen Choleraambozeptoren durch Vorbehandlung von Tieren mit Choleraimmunserum. Dagegen wird die Existenz von Antikomplementen von vielen Seiten neuerdings bestritten; sie werden vorgetäuscht durch die beim Zusammentreten von Eiweiß und dem betreffenden Antiserum sich bildenden Präzipitine oder durch die dabei auftretende Komplementbindung. Noch unaufgeklärt ist die Beobachtung von R. Pfeiffer und Friedberger, daß Normalserum mit lebenden Cholera- oder Typhusbakterien versetzt, antagonistische Wirkung hat, und nach Entfernung der Bakterien die Bakteriolyse der betreffenden vollvirulenten Bakterien durch hochwertiges Immunserum hemmt; diese Eigenschaft ist spezifisch, sie schwindet nach Erwärmen des Serums auf 56—60°. Eine sichere Erklärung für diese Eigenschaft ist nicht möglich; die Substanzen sind weder Antiambozeptoren noch Antikomplemente. Dasselbe wurde bei hämolytischem Serum von Sachs beobachtet, der die Auffassung hat, daß die antagonistischen Stoffe im Sinne von Antikomplementen wirken.

Das Phänomen der Hämolyse wird neuerdings zu der wichtigen, zuerst von Bordet und Gengou im Jahre 1901 angegebenen, biologischen Reaktion der Komplementbindung oder Komplementfixation[1]) benutzt. Wie wir sahen, haben die spezifischen Ambozeptoren (Sensibilisatoren) eines Immunserums einerseits eine starke Avidität zu den Bakterien, die zur Vorbehandlung dienten, andererseits zu den im normalen Serum vorhandenen Komplementen. Wenn Ambozeptor (inaktiviertes Immunserum) und der betreffende Bazillus (Antigen) eine Bindung miteinander eingehen, so wird gleichzeitig vorhandenes Komplement mit in die Verbindung eingezogen. Die beiden spezifisch aufeinander eingestellten Substanzen vermögen das Komplement an sich zu ziehen, zu binden. Wenn also z. B. Typhusbazillen (a) mit dem Serum (b) eines Typhusverdächtigen gemischt und ein dieser Mischung zugesetztes frisches normales Meerschweinchenserum (Komplement) (c) gebunden wird, so können wir daraus schließen, daß in dem Serum des zu Untersuchenden spezifische Ambozeptoren gegenüber Typhusbazillen enthalten sind, d. h. daß es das Serum

[1]) Der häufig für die Reaktion benutzte Ausdruck „Komplementablenkung" sollte nicht gebraucht werden, da er bereits für ein anderes Phänomen (S. 37) vergeben ist.

eines Typhuskranken ist. Der Nachweis, ob das zugesetzte Komplement gebunden wird oder nicht, wird geliefert durch nachträglichen Zusatz eines hämolytischen Systems von Blut, z. B. Hammelblutkörperchen (d) und eines durch Behandlung von Tieren mit Hammelblut gewonnenen spezifischen hämolytischen Serums (e), das durch Erhitzen auf 56° inaktiviert, also komplementfrei ist und nur den spezifischen Ambozeptor enthält; zur Hämolyse bedarf es also des Komplements. Wenn man zu Typhusbazillen inaktiviertes Typhusserum und Komplement (frisches Meerschweichenserum) setzt, das Gemisch a + b + c eine Stunde bei 37° zur Bindung stehen läßt, und dann d und e zugibt, so bleibt das Blut ungelöst, weil das Komplement c gebunden und aufgebraucht wurde; bei einem Gemisch von Typhusbazillen, nicht-spezifischem Serum und Komplement tritt dagegen bei Zusatz des Systems Hämolyse ein, da der im Serum enthaltene Ambozeptor sich nicht mit den Typhusbazillen bindet und das Komplement aus Mangel an einem passenden Verbindungsstück nicht gebunden wird, also frei bleibt und das Serum gegen Hammelblut aktiviert. Bei der Komplementbindung tritt also Hemmung der Hämolyse ein, die Blutkörperchen fallen zu Boden und die darüberstehende Flüssigkeit ist klar und farblos (Abb. 3a), und man kann daraus schließen, daß die Bakterien in dem zugefügten Serum spezifische Ambozeptoren gefunden haben, mit denen sie eine Verbindung eingehen konnten, man kann also, da die Bakterien bekannt sind (Typhusbazillen), auf das Serum (Typhusserum) und damit auf die Krankheit (Typhus) schließen (positiver Ausfall der Reaktion). Wenn dagegen Hämolyse eintritt und die Flüssigkeit lackfarben rot gefärbt ist (Abb. 3b), so zeigt dies, daß in dem untersuchten verdächtigen Serum keine oder ganz wenig spezifische Ambozeptoren enthalten sind (negativer Ausfall der Reaktion). Ebenso kann man umgekehrt, wenn das Immunserum bekannt ist, wenn man also von Tieren gewonnenes Typhusserum nimmt,

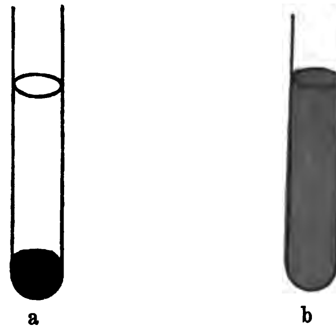


Abb. 3.
a Keine Hämolyse (Komplementbindung).
b Hämolyse (keine Komplementbindung).

entscheiden, ob eine zugesetzte Bakterienart Typhusbazillen sind oder nicht; tritt Hämolyse ein, so handelt es sich nicht um Typhusbazillen.

Die Art, wie die Komplementbindung nach Ehrlich zustande kommt, ist aus der schematischen Abb. 4 ersichtlich; r, h und c ist das hämolytische System (Rezeptor, Ambozeptor, Komplement), f Typhusbazillus, b homologes Immunserum (Typhusserum), a nicht homologes Serum, z. B. Choleraserum. Bei A bleibt das Komplement frei, da Antigen (Bazillus) und Immunserum (Choleraserum) nicht

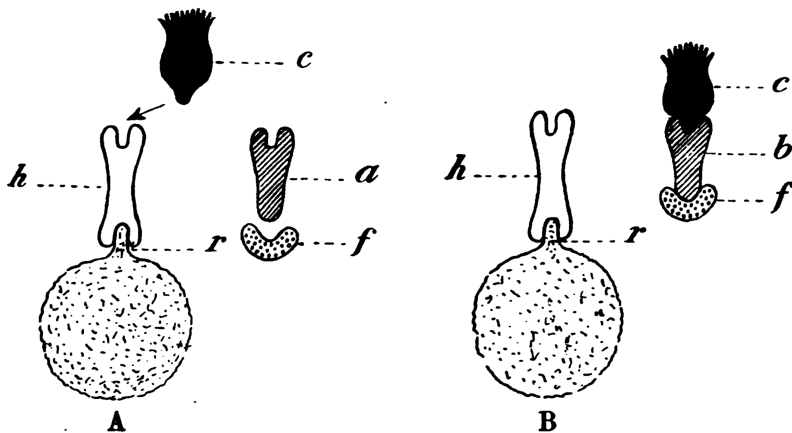


Abb. 4 (nach Sachs).

r Rezeptor der Blutkörperchen
h Ambozeptor
c Komplement
} hämolytisches System.
a, b Immunserum.
f Antigen (Bazillus, Blutlösung).

homolog sind und daher keine Bindung eingehen: Hämolyse; bei B geht Typhusbazillus und homologes Serum (Typhusserum) eine Verbindung ein, das Komplement wird gebunden: keine Hämolyse. Ob die komplementbindenden Stoffe mit den Ambozeptoren identisch sind, oder Antikörper eigener Art sind, ist nicht ganz sicher; nach Neufeld und Haendel ist das letztere der Fall.

Die Bordetsche Komplementbindungsreaktion wird bei verschiedenen Serumarten, die keine bakteriolytische Eigenschaften haben, zur quantitativen Wertbestimmung benutzt, z. B. beim Meningokokkenserum; die Reaktion ist so spezifisch wie die Bakteriolyse und

Agglutination. Allerdings ist sie weit schwieriger als diese und hat eine Reihe von Fehlerquellen, so daß sie nur von Geübten ausgeführt und beurteilt werden kann und wenig verwendet wird (s. Technik).

Die Reaktion erhielt erst ihre praktische Bedeutung, als von Wassermann und Bruck zeigten, daß man nicht nur für morphologisch erhaltene Bakterien, sondern auch für gelöste Bakteriensubstanzen Ambozeptoren zu erzeugen und ihre Wirkung durch die Bindungsmethode nachzuweisen imstande ist; daß es sich dabei wirklich um Ambozeptoren handelt, wird daraus geschlossen, daß beim Zusatz von spezifischem Serum zu Bakterienextrakten gleichzeitig vorhandenes Komplement gebunden wird. Setzt man zu einem wässerigen Extrakt von Typhusbazillen, das durch Digerieren mit destilliertem Wasser im Brütschrank hergestellt ist, Serum eines Typhusverdächtigen und gibt Komplement (normales Meerschweinchenserum) dazu, so wird das Komplement gebunden (keine Hämolyse), wenn in dem Krankenserum spezifische Ambozeptoren sind, die sich mit den Extrakten der Typhusbazillen vereinigt haben; man kann also daraus schließen, daß der Kranke mit Typhus infiziert ist. Umgekehrt können wir mit der Methode kleinste Mengen von gelösten Extrakten von Typhusbazillen in dem Blut eines Kranken nachweisen, wenn man zu dem Blut Immunserum von gegen Typhus hochimmunisierten Tieren zugibt. Mit dieser Versuchsanordnung suchten v. Wassermann und Bruck Antituberkulin, einen Gegenkörper des Kochschen Tuberkulin, in den Organen Tuberkulöser nachzuweisen. Gibt man zu einem Extrakt, das aus tuberkulösen Organen hergestellt ist, Tuberkulin, setzt als Komplement normales Meerschweinchenserum zu und dann den hämolytischen Ambozeptor und Blutkörperchen, so tritt Hemmung ein, in den Organextrakten findet sich also Antituberkulin, bei Extrakten aus Organen gesunder Tiere tritt keine Bindung ein. Ferner wurde Antituberkulin gefunden im Serum bei Tuberkulösen, die mit Tuberkulin vorbehandelt wurden; im Laufe dieser Behandlung treten also im Blut spezifische Antikörper auf. Von verschiedenen Seiten wurde der Antituberkulinnachweis mittels der Komplementbindung zur Kontrolle der Behandlung mit Tuberkulin benutzt; beträchtliche Antikörpermengen traten erst nach größeren Tuberkulindosen auf.

Besonders wichtig ist aber die Komplementbindung bei Krankheiten, deren Erreger noch nicht züchtbar oder nicht bekannt sind,

bei denen also keine sonstige biologische Methode verwendet werden kann, vor allem bei der Syphilis. Bei der von v. Wassermann, A. Neisser und Bruck ausgearbeiteten Serodiagnostik der Syphilis (s. Technik) wird als Antigen ein wässeriger Extrakt aus syphilitischem Körpermaterial, besonders aus der Leber von hereditär syphilitischen Föten verwendet. Es zeigte sich, daß im Serum von mit syphilitischem Material vorbehandelten Affen „antisyphilitische" Substanzen auftreten, die beim Mischen mit Extrakt aus syphilitischen Organen (Antigen) zugesetztes Komplement binden. Deutsch fand dieselben Stoffe wie bei den künstlich infizierten Affen auch im Serum von syphilitischen Menschen. v. Wassermann und Plaut wiesen mit dieser Methode bei Paralytikern antisyphilitische Substanzen nach; Lumbalflüssigkeit oder Serum (inaktiviert) der Paralytiker wurde mit dem Antigen (Leberextrakt) gemischt, Komplement zugesetzt, eine Stunde bei 37° binden gelassen und dann der hämolytische Ambozeptor und rote Blutkörperchen zugefügt; in fast sämtlichen Fällen tritt Komplementbindung, also Hemmung der Hämolyse ein. Aus den überaus zahlreichen Nachprüfungen hat sich die praktische Brauchbarkeit der Wassermannschen Reaktion für die Syphilisdiagnose einwandfrei ergeben. Die positive Reaktion entwickelt sich in der Regel erst nach der Ausbildung des Primäraffektes, geht aber dem Ausbruch der klinisch wahrnehmbaren sekundären Erscheinungen meist voraus. Im sekundären und tertiären Stadium der Syphilis ist sie mit verschwindenden Ausnahmen positiv und kann dann Jahrzehnte hindurch positiv bleiben. Auch bei hereditärer Syphilis ist die Reaktion meist positiv (Plaut).

Diagnostisch verwertbar ist der positive Ausfall, doch erlaubt er nur eine konstitutionelle, keine Organdiagnose; er spricht dafür, daß der Patient entweder an manifester Lues leidet oder einmal in seinem Leben infiziert worden ist. Positive Reaktion der Lumbalflüssigkeit zeigt an, daß eine syphilitische Affektion des Zentralnervensystems besteht. Der negative Ausfall schließt die Diagnose Syphilis nicht aus, spricht aber mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dagegen. Ferner spricht der negative Ausfall nicht dafür, daß eine dauernde Heilung eingetreten ist, bei bereits negativ reagierenden Personen wurden Rezidive und damit wieder positive Reaktion beobachtet.

Bei den zahlreichen Nachprüfungen zeigte sich, daß auch bei einigen anderen Krankheiten im Serum Stoffe auftreten, die mit

Luesextrakten Komplement binden, so bei der der Syphilis nahe verwandten Frambösie, bei Dourine, frischer Malaria, Rekurrens und bei Lepra. Auch bei Scharlach wurde bei Verwendung von wässerigem Extrakt aus syphilitischer Leber eine mehr oder weniger ausgesprochene Komplementbindung beobachtet, doch tritt die Reaktion hier nur selten und meist nur vorübergehend auf und gelingt auch nicht mit allen Luesextrakten. Streng spezifisch ist demnach die Reaktion nicht, doch ist ihre diagnostische Verwertbarkeit als empfindlichstes Reagens auf Syphilis praktisch erwiesen.

Die ungünstigen oder verschiedenen Resultate sind meist auf Fehler oder Differenzen in der Technik, insbesondere in der Wahl der Extrakte und des Komplementes zurückzuführen. Die Verfeinerung der Methode hat den Nachteil, daß damit die Fehlerquellen wachsen. Jedenfalls ist nur komplette Hämolyse entscheidend. v. Wassermann selbst empfiehlt unter allen Umständen die Originalversuchsanordnung zu verwenden, wässerige Extrakte aus syphilitischen fötalen Lebern und als Komplement frisches Meerschweinchenserum. Die vielen von den verschiedensten Seiten angegebenen Modifikationen sind nach v. Wassermann bedenklich, da Fehlresultate besonders in der Hand Unerfahrener unausbleiblich dabei vorkommen.

Die ursprünglich angenommene theoretische Grundlage von Antigen und Antikörper ist nicht mehr haltbar, nachdem sich gezeigt hat, daß auch bei Verwendung von Extrakten aus normalen Organen der Menschen und Tiere, besonders aus normalen Meerschweinchenherzen sowie bei Benutzung von Lezithin ein positiver Ausfall der Reaktion auftritt. Die Reaktion wird daher neuerdings allgemein als eine physikalisch-chemische betrachtet und auf kolloidale Fällung der Sera der Syphilitiker mit lipoiden Stoffen, die in den Organextrakten enthalten sind, zurückgeführt. Gegen die Antigennatur der im Extrakt befindlichen Stoffe spricht deren Löslichkeit in Alkohol und die Tatsache, daß sie auf 100° erhitzt werden können, ohne ihre Wirksamkeit zu verlieren, ferner daß die Organextrakte durch eine Lezithinemulsion und andere absolut unspezifische Substanzen (glykochol- und taurocholsaures Natron, Cholestearin, ölsaures Natron) ersetzt werden können. Allerdings ist die Reaktion mit diesen Stoffen nicht immer ausgesprochen.

Die Präzipitinreaktionen auf Lues mit Lezithin (Porges und Meier) oder destilliertem Wasser (Klausner), das im Syphilitiker-

serum einen Niederschlag erzeugt, haben sich als nicht spezifisch erwiesen und sind daher nicht zuverlässig.

Außer für Syphilis hat sich die Komplementbindung besonders zur Erkennung von Echinokokkenkrankheiten bewährt; als Antigen wird ein alkoholischer Auszug aus Echinokokkenblase verwendet. Auch bei anderen Krankheiten, z. B. Rotz, wurde sie mit Erfolg benützt.

Die Komplementbindung wird ferner noch benützt zur Demonstration der Präzipitinreaktion (S. 75) nach Neisser und Sachs, nachdem Gengou gezeigt hat, daß auch bei Zusammenkommen von gelöstem Eiweiß, z. B. Blutserum und dem entsprechenden Antikörper, Komplement gebunden wird.

e) Zytolysine, Zytotoxine.

Ähnlich wie der Organismus nach der Einspritzung von Bakterien und Blutkörperchen spezifische Reaktionsprodukte, die Bakteriolysine und Hämolysine bildet, erzeugen die verschiedensten tierischen Zellen (weiße Blutkörperchen, Spermatozoen) spezifische Antikörper, die nach ihrer Entstehung und Wirkung den Hämolysinen entsprechen. Diese Substanzen des Blutserums bezeichnet man als Zytolysine oder, da es sich häufig nur um eine Schädigung und nicht um eine eigentliche Auflösung der Zellen handelt, als Zytotoxine. von Dungern gewann durch Vorbehandlung von Tieren mit Flimmerepithelien aus der Trachea des Rindes ein Antiepithelserum, das diese Zellarten in der Bauchhöhle von Meerschweinchen lähmt und rasch abtötet. Metschnikoff behandelte Meerschweinchen mit Mesenterialdrüsen und mit Knochenmark von Kaninchen und erhielt ein Serum, das die weißen Blutkörperchen von Kaninchen in sehr intensiver Weise auflöste (Leukotoxin); dieser Körper ist sehr giftig für die Tiere und tötet dieselben in wenigen Stunden. Leukotoxin, das durch Injektion von Pferde-, Rinder-, Schaf-, Ziegen-, Hundeleukozyten gewonnen wird, beeinflußt immer nur die Leukozyten der betreffenden Spezies, nicht aber die des Menschen. Landsteiner, Metschnikoff, sowie Moxter stellten ein Spermatoxin (spermatozide Substanz) durch Vorbehandlung von Tieren mit fremdartigen Spermatozoen her; dieses Serum lähmt und tötet im Reagenzglas die Spermatozoen der betreffenden Tierart ab. Ähnliche zytotoxische Sera wurden hergestellt durch Injektion von Aufschwemmungen der betreffenden Organe fremdartiger Tiere gegen Nierenzellen, Leberzellen, Neben-

nieren und Gehirnsubstanz (Delezenne), gegen Pankreas (Surmont), man spricht also von einem Nephrotoxin, Hepatotoxin, Neurotoxin u. a. Alle diese spezifisch erzeugten Zellgifte wirken im allgemeinen spezifisch auf die Tierart, die das zur Vorbehandlung verwandte Zellmaterial lieferte; so wirkt ein neurotoxisches Serum, welches durch Vorbehandlung von Enten mit Hundegehirn gewonnen wurde, nur auf Hunde toxisch oder ruft in kleinen Dosen Lähmungserscheinungen hervor. Dagegen ist die Wirkung in bezug auf die angewandte Zellart nicht spezifisch; ein durch Injektion von Spermatozoen gewonnenes Serum wirkt nicht nur spermatotoxisch, sondern auch hämolytisch, ein Serum, gewonnen von Ziegen durch Injektion von Leberzellen des Kaninchens wirkt auf alle Zellarten dieser Tierart, am stärksten allerdings auf die Leberzellen, geringer auf Milzzellen, dagegen gar nicht auf Zellen anderer Tiere, z. B. Meerschweinchenleberzellen. Weichardt stellte durch Injektion von zerriebenen Synzytialzellen (Synzytiolysin), sowie von aus Gramineenpollen gewonnenem Polleneiweiß spezifische Zytolysine her; eine Mischung dieser Sera und der betreffenden Substanzen wirkt giftig, da durch Zytolyse aus dem ungeformten Eiweiß Endotoxine frei werden.

Die Zytotoxine bestehen wie die Hämolysine aus den zwei Komponenten Ambozeptor und Komplement. Durch Immunisieren mit Zytotoxinen gelingt es Antizytotoxine zu erzeugen. So erhielt Metschnikoff durch Vorbehandlung von Tieren mit ihrem Leukotoxin ein Antileukotoxin, welches die Wirkung des Leukotoxins aufhebt, ebenso wurde von Weichardt ein Antispermatoxin hergestellt, welches die betreffenden Samentierchen gegen den schädigenden Einfluß des Spermatoxins schützt; in einem Gemenge von Spermatoxin und Antispermatoxin behalten die Spermatozoen stundenlang ihre Beweglichkeit. Da nach Weichardt das Antispermatoxin auch bei kastrierten und bei weiblichen Kaninchen sich bildet, so geht offenbar die Antikörperbildung keineswegs nur von bestimmten Zellen, sondern von den verschiedensten Zellen des Körpers aus.

Ebenso wie die Isolysine entstehen im Organismus auch die Isozytotoxine. Wie Metschnikoff zeigte, bildet sich in dem Blutserum von Hunden, bei denen eine Chromnephritis erzeugt wird, ein Isonephrotoxin; dieses Serum, normalen Hunden injiziert, ruft bei diesen Nephritis hervor. Dagegen bilden sich gewöhnlich keine Autozytotoxine (Horror autotoxicus Ehrlichs). Derartige Anti-

körperbildungen auf Antigene desselben Individuums sind aber möglich, wenn das Eiweiß durch bestimmte Eingriffe in seiner Arteigenheit verändert wird, wenn eine Änderung der Struktur desselben eintritt.

Metschnikoff spritzte einem Meerschweinchen wiederholt Meerschweinchenspermatozoen ein, es entstanden Isospermatoxine, denn die Spermatozoen anderer Meerschweinchen wurden sofort abgetötet; die Spermatozoen des behandelten Tieres selbst hingegen blieben in den Hodenkanälchen vollständig intakt. Nahm man sie jedoch heraus und fügte als Komplement ein wenig Serum hinzu, so gingen sie sofort zugrunde; es hatte sich also hier der Ambozeptor gebildet, das Komplement aber wurde, vielleicht durch eine regulatorische Einrichtung, in der Wand des Samenkanälchens zurückgehalten. Auch beim Menschen bilden sich die verschiedensten Isotoxine, und es ist nicht unmöglich, daß diese Stoffe in der Diagnostik und Pathologie eine Rolle spielen werden.

Auch für die Therapie gibt die Entdeckung der Zytotoxine neue Ausblicke. So zeigte Metschnikoff, daß der tierische Organismus auf die Injektion geringer Mengen von Leukotoxin mit einer starken Überproduktion von Leukozyten antwortet. Beim Menschen ist dasselbe der Fall, und es scheinen mittels einer vorsichtigen Leukotoxintherapie lepröse Prozesse günstig beeinflußt zu werden. Auch dachte man daran, die Zerstörung epithelialer Neubildungen, speziell der Karzinome, durch spezifische Antiepithelzellensera zu versuchen; allerdings bestehen dabei noch Schwierigkeiten. Für die praktische Verwertbarkeit eines solchen Serums wäre es natürlich erwünscht, daß es gerade die wuchernden Karzinomzellen schädigt, die anderen aber intakt läßt. Eine solche absolute Spezifizität der Gewebe besteht aber nach v. Dungern nicht. Das Flimmerepithelimmunserum ist nicht nur nahezu identisch mit dem Brustdrüsenepithelimmunserum, sondern es löst auch rote Blutzellen der gleichen Tierart auf. Eine Bekämpfung des Krebses mit Epithelimmunserum von der Blutbahn aus ist demnach ausgeschlossen. Man konnte aber daran denken, bei lokaler Anwendung die dem Auge noch nicht sichtbaren Krebszellennester durch Epithelimmunserum zu zerstören, ohne das umliegende Bindegewebe zu schädigen. Es ließ sich nämlich nachweisen, daß rote Blutkörperchen im Epithelimmunserum völlig intakt bleiben, sobald daneben auch Epithelzellen vorhanden sind. v. Dungern versuchte ein Immunserum gegen menschliches Brustdrüsenepithel, von dem das Karzinom so häufig ausgeht, darzustellen, und zwar gelang dies auch mit Milch; diese theoretisch interessante Tatsache beweist, daß in der Milch noch dieselben spezifischen Gruppen vorhanden sind wie in den sie produzierenden Drüsenzellen, was auch mit den histologischen Beobachtungen übereinstimmt. Es ergaben sich aber bei der Immunisierung mit Menschenmilch eine Reihe nicht zu überwindender Schwierigkeiten, so daß v. Dungern diese Versuche abbrach. Neuerdings wurden von den ver-

schiedensten Seiten Versuche über Geschwulstimmunität gemacht. Jensen hatte mit einem Immunserum, welches von Kaninchen durch Vorbehandlung mit Krebszellen von Mäusen gewonnen war, allem Anscheine nach gewisse Heilerfolge. Ehrlich und Michaelis beobachteten dagegen mit einem solchen Serum wenig Erfolg; Michaelis zeigte, daß das Serum von Mäusen, die wiederholt mit Krebsmassen vorbehandelt waren, weder zytolytische noch sonstige spezifische Wirkungen hatte. Ehrlich fand Mäuse, die mit einem schwachen Krebsmaterial geimpft waren, bei der Nachimpfung mit hochvirulentem Material immun, diese Immunität hielt lange an und erstreckte sich auf verschiedene Geschwülste; die Impfung mit einem Karzinom schützte gegen alle anderen Karzinome und Sarkome und ebenso umgekehrt die Impfung mit Sarkom (Panimmunität); es ist also tatsächlich gelungen, eine Immunität gegen Krebszellen zu erhalten.

Unter athreptischer Immunität versteht Ehrlich einen Immunitätszustand des Organismus, der auf der größeren Avidität zu den Nährstoffen beruht. Die Tumorzellen sollen infolge davon an Nährstoffmangel zugrunde gehen.

Opsonine und Bakteriotropine.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß es außer den bakteriolytischen Serumarten noch Sera gibt, die eine sehr deutliche Schutzwirkung haben, ohne direkt bakterizid zu sein und Ambozeptoren zu enthalten, deren Wirkung vielmehr auf einer Vorbereitung der Bakterien zur Phagozytose beruht. Wie schon erwähnt (S. 12), fand Wright im normalen Plasma und Blutserum Stoffe, die die Bakterien so beeinflussen, daß sie leicht von hinzugefügten weißen Blutkörperchen gefressen werden. Diese Opsonine (opsono = zubereiten) des normalen Serums sind wie die Alexine oder Komplemente äußerst labil, werden durch Erhitzen auf 60° in 15 Minuten zerstört und gehen bei Aufbewahren des Serums schnell zugrunde; für die natürliche Immunität sind sie jedenfalls von Bedeutung. Sie wirken auf die Bakterien und nicht auf die Leukozyten; wenn man ein Serum auf 60° erhitzt und dadurch seine Opsonine vernichtet, so tritt bei nachheriger Mischung von Bakterien und Leukozyten keine Phagozytose ein. Mischt man dagegen unerhitztes Serum mit Bakterien und erhitzt es nach einiger Zeit auf 60°, so tritt, wenn man jetzt Leukozyten hinzubringt, starke Phagozytose ein; die Opsonine verbinden sich mit den Bakterien schnell und in dieser Verbindung werden die Opsonine auch durch längeres Erhitzen nicht mehr zerstört. Da in beiden Versuchen die Opsonine vernichtet wurden, ehe die Leukozyten zugesetzt wurden, so müssen sie auf die Bakterien und nicht auf die Leukozyten wirken, denn mit diesen

ist das Opsonin erst in Berührung gekommen, nachdem es durch Erhitzen unwirksam geworden ist. Demnach kann die Wirkung nicht die eines Stimulins nach Metschnikoff sein. Die Leukozyten sind für den Grad der Phagozytose nach Wright von relativ indifferenter Bedeutung.

Bei der erworbenen Immunität sind die Opsonine im Serum in vermehrtem Grade vorhanden, diese Immunopsonine wirken, wie zuerst Denys und Leclef zeigten, spezifisch und sind thermostabil, werden also durch Erhitzen auf 60° nicht zerstört. Gleichfalls thermostabil sind die von Neufeld und Rimpau unabhängig von Wright im Serum von Kranken wie von künstlich immunisierten Tieren gefundenen Bakteriotropine, die sich besonders im Streptokokken-, Meningokokken- und Pneumokokkenserum, aber auch in Typhus- und Choleraserum nachweisen ließen. Beim Zusammenbringen von Leukozyten, der Bakterien und des Immunserums tritt sehr lebhafte Phagozytose ein; beim Erhitzen auf 60° wird die bakteriotrope Wirkung nicht zerstört. Die Bakteriotropine sind also im Gegensatz zu den Bakteriolysinen nicht komplexer Natur und nicht an die Gegenwart von Komplement gebunden, sie stellen also Schutzstoffe für den Organismus dar, die ohne Komplement wirken können, was unter Umständen von großer Bedeutung ist. Bakteriolytische und bakteriotrope Sera sind nach Neufeld vollkommen verschieden, im Pneumokokken- und Streptokokkenserum finden sich nur Tropine und im Typhus-, Paratyphus- und Choleraserum neben den Lysinen öfters Tropine, ferner besteht bei diesen Serumarten keine Parallelität zwischen bakteriotroper und lytischer Wirkung. Die Virulenz der Bakterien spielt eine wichtige Rolle, schwachvirulente Kulturen werden auch ohne Serumzusatz phagozytiert, stark virulente erst nach Serumzusatz. Analoge Stoffe entstehen nach Neufeld bei Immunisierung mit Blutkörperchen, die Hämotropine, die sich im Serum neben den Hämolysinen finden und die roten Blutkörperchen zur Aufnahme durch Leukozyten vorbereiten.

Von Wright wird die opsonische Wirkung des Serums zu diagnostischen Zwecken und zur Kontrolle von therapeutischen Bakterienimpfungen benutzt (s. Technik), man gibt zu einer Aufschwemmung von Leukozyten etwas Serum des Kranken und eine Aufschwemmung der betreffenden Bakterien, bringt das Gemisch einige Zeit in den Brütschrank, macht dann davon gefärbte Präparate und zählt in

etwa 100 Leukozyten die aufgenommenen Bakterien; die Durchschnittszahl, pro Leukozyt berechnet, ist die phagozytische Kraft oder der phagozytische Index. Darauf bestimmt man ebenso den normalen phagozytischen Index mit dem Serum eines Gesunden (meist des untersuchenden Arztes). Dividiert man den phagozytischen Index des Patienten durch den des Gesunden, so erhält man den opsonischen Index des Kranken; sind in der Mischung mit dem Serum des Kranken durchschnittlich 4, mit dem des Gesunden 5 phagozytierte Bakterien, so ist der opsonische Index des Kranken $4:5=0{,}8$. Dieser Index wird von Wright zur Beurteilung des Immunitätszustandes benutzt; bei chronischen Tuberkelbazillen- und Staphylokokkeninfektionen, wie lokalisierter Tuberkulose, Furunkulose, Akne, ist der spezifische opsonische Index meist herabgesetzt (unter 0,8), bei bakteriellen Allgemeininfektionen stets schwankend, einmal unter, meist über das Normale. Dieses verschiedene Verhalten erlaubt diagnostische Schlüsse; ist der Index (an der in Betracht kommenden Bakterienart geprüft) dauernd normal (0,8—1,2), so leidet der Untersuchte höchstwahrscheinlich nicht an der Krankheit; ist er dauernd herabgesetzt, so besteht eine lokalisierte Infektion, ist er schwankend und öfters erhöht, so ist die Infektion glücklich überwunden. Nach Schottmüller und Much hat die Opsoninbestimmung diagnostische Bedeutung.

Injektionen von abgetöteten Bakterienkulturen erhöhen den Index und damit auch die Immunität bei geeigneter Dosierung und öfterer Wiederholung, so abgetötete Staphylokokkenkulturen bei lokalen Staphylokokkeninfektionen, wie Furunkulose u. a., das Kochsche Neutuberkulin (Bazillenemulsion) bei Tuberkulose; durch die Bestimmung des opsonischen Index läßt sich der Erfolg dieser Behandlung (Vakzinetherapie) nach Wright kontrollieren. Zunächst tritt nach der Einspritzung ein Absinken des Index (negative Phase) ein, die meist 2—3 Tage dauert, dann geht er aber wieder in die Höhe (positive Phase), und gleichzeitig tritt Erhöhung der Widerstandsfähigkeit und Besserung ein. Die Methode gibt bei entsprechender Übung brauchbare Resultate, ist aber doch nicht exakt, da das Resultat von einer Reihe von schwer kontrollierbaren Faktoren, so besonders der Lebens- und Freßtätigkeit der Leukozyten, der Virulenz der verwendeten Bakterien und ferner von der subjektiven Beurteilung des Untersuchenden und der mehr oder weniger genauen Zählung

der phagozytierten Bakterien abhängt. Nur in der Hand von Geübten und bei peinlichster Beobachtung der Technik gibt die Methode einigermaßen verwertbare Resultate, für die allgemeine Einführung ist sie zu schwierig; prognostisch ist sie nach allgemeinem Urteil nicht zu verwerten. Die Bestimmung der Bakteriotropine nach Neufeld (s. Technik) gestattet bei manchen Serumarten, z. B. dem Meningokokkenserum eine Beurteilung ihres Gehaltes an wirksamen Immunstoffen.

Aggressine und Antiaggressine.

Das Auftreten der Bakteriolysine ist wohl ein Zeichen einer eintretenden Immunität, aber nicht identisch mit der Heilung; es ist offenbar nur ein Faktor bei diesem komplizierten biologischen Vorgang. Dafür sprechen eine Reihe neuerer Beobachtungen; das Serum von Typhuskranken tötet energisch Typhusbazillen ab und trotzdem scheiden öfters Rekonvaleszenten monate-, selbst jahrelang Bazillen im Stuhl aus; auch im Eiter können Bazillen noch jahrelang am Leben bleiben, so in posttyphösen Abszessen. Jürgens beobachtete bei einem Typhusrekonvaleszenten einen schweren Rückfall, trotzdem das Serum starke bakteriolytische Eigenschaften hatte. Oft tritt trotz starken Bakteriolysingehalts des Blutes keine Heilung ein und umgekehrt Heilung, trotzdem diese Stoffe nur in geringem Grade oder überhaupt nicht vorhanden sind. Bei den Spirochätenerkrankungen bleiben trotz des Vorhandenseins von spirillentötenden Stoffen im Blut nach dem Anfall eine Anzahl Spirillen im Organismus lebend, vermehren sich dort und verursachen einen zweiten Anfall. Der Körper kann also die Krankheit überwinden, ohne alle ihre Erreger abzutöten und Immunität gegen eine Infektionskrankheit ist nicht gleichbedeutend mit Immunität gegen den Erreger (Eisenberg).

Die Tatsache, daß Bazillen trotz bakteriolytischer Stoffe im Blut am Leben bleiben und sich vermehren können, läßt sich zum Teil dadurch erklären, daß die Keime gegen die Antikörper unempfindlich, immun werden, sie passen sich an die schädigenden Einflüsse des Körpers an und bekommen eine gesteigerte Widerstandskraft dagegen. Wir haben bereits die Bildung von Kapseln beim Milzbrandbazillus als eine solche Schutzmaßregel der Bazillen kennen gelernt, gekapselte Bazillen stellen der Phagozytose und der bakteriziden Kraft des Blutserums einen starken Widerstand entgegen, denen

ungekapselte anheimfallen. Wiederholt wurden frisch aus dem Körper gezüchtete Typhusbazillen durch ein bakteriolytisches Serum, das gegen Laboratoriumkulturen stark wirksam war, gar nicht oder nur in einem geringen Grade beeinflußt („serumfeste Stämme"); bei zwei Typhusfällen, die auf dieselbe Infektionsquelle zurückzuführen waren, beobachtete ich, daß die aus dem Blut des Kranken frisch gezüchteten Typhusbazillen von dem Serum des Kranken selbst nur schwach aufgelöst wurden, dagegen stark von dem Serum des zweiten Kranken; ebenso verhielt es sich umgekehrt. Die höchstwahrscheinlich aus derselben Quelle stammenden Typhusbazillen hatten sich also an die Bakteriolysine des eigenen Körpers gewöhnt und angepaßt, waren aber gegen die eines anderen Organismus noch empfindlich. Ähnliche Anpassungsfähigkeit an schädigende Stoffe wurde auch bei Trypanosomen festgestellt, sogar an chemische Substanzen. Ehrlich erzielte bei Injektion von Atoxyl atoxylfeste, von Fuchsin fuchsinfeste Stämme; die Parasiten werden also in spezifischer Weise gegen ein Mittel giftfest. Diese Giftfestigkeit ist vererblich, Trypanosomenstämme blieben trotz 350maliger Passage durch Mäuse, etwa $2^1/_2$ Jahre lang giftfest. Die Rückfälle bei Spirochätenerkrankungen sind nach Levaditi durch die Immunisierung der Spirillen gegen die spirillentötenden Antikörper verursacht; sie sind ferner unfähig geworden, diese Antikörper zu fixieren. Auch diese erworbenen Eigenschaften sind erblich übertragbar, denn die Rückfallspirillen behalten ihre Widerstandsfähigkeit nach mehreren Übergängen in empfindliche Tiere bei. Bei Bakterien geht dagegen diese Eigenschaft bei Fortzüchtung auf künstlichen Nährboden bald verloren; serumfeste Typhusstämme werden bei Weiterzüchtung auf Agar sehr bald gegen ein wirksames Typhusserum empfindlich.

Die Bakterien sind also nicht schutzlos den bakteriziden Stoffen des Organismus preisgegeben, sondern sie zeigen Änderungen ihrer Eigenschaften und gewinnen durch Anpassung allmählich in steigendem Maße eine Immunität gegen diese Stoffe; es findet ein Wettkampf zwischen Bakterien und Organismus statt. Nach L. Deutsch ist die Virulenz eines Bazillus als der Ausdruck seines Immunitätsgrades gegenüber einem empfindlichen Tierkörper aufzufassen; wenn eine Bakterienart in mehreren Passagen durch einen Tierkörper hindurch geschickt wird, so wird diese Art an die bakterienfeindlichen Substanzen des Organismus gewöhnt, d. h. gegen diese immunisiert.

Nach der Theorie von Bail muß ein Bazillus, um im Körper eines Tieres sich halten zu können und pathogen zu wirken, die Fähigkeit besitzen, die Schutzstoffe des angegriffenen Organismus zu lähmen, und zwar dadurch, daß er nach Art eines Toxins im lebenden Tierkörper Ausscheidungsprodukte bildet, die als Angriffstoffe, Aggressine (von Kruse früher als Lysine), bezeichnet werden. Vermöge der Aggressine hält der Bazillus die Schutzvorrichtungen des Körpers fern und vermag sich daher ungestört zu vermehren; sie werden besonders da gebildet, wo die Bakterien den schwersten Kampf zu bestehen haben, so z. B. bei Milzbrand im Ödem an der Impfstelle, im Pleura- oder Peritonealinhalt von intrapleural oder intraperitoneal mit Typhus- oder Cholerabakterien infizierten Tieren. Man kann den Träger der Aggressivität von den Bakterien getrennt erhalten, wenn ein solches aggressinhaltiges Exsudat von allen Zellen und Keimen durch Zentrifugieren und durch Zusatz von Karbol oder Toluol und Erwärmen auf 44° befreit wird; ein solches Exsudat ist an und für sich nicht giftig, es hat aber folgende zwei Eigenschaften: 1. es fördert mit Bakterien zusammen injiziert die Infektion; Bakterienmengen, die an und für sich nicht tödlich sind, führen im Verein mit den Exsudaten den Tod herbei und 2. lassen sich Tiere durch wiederholte Einspritzung von solchem Exsudat allein sowohl gegen das Exsudat wie gegen die zugehörigen Bakterien aktiv immunisieren; im Serum dieser Tiere findet sich Antiaggressin, welches das Aggressin neutralisiert; mit einem solchen Serum läßt sich auch eine passive Immunität erzielen. Die Aggressine wirken hauptsächlich durch Unterdrückung der Phagozytose, der Bail die wichtigste Schutzvorrichtung im Körper zuweist, zum Teil auch durch Aufhebung der bakteriolytischen Stoffe. Diese Schlüsse beruhen auf folgenden grundlegenden Versuchen: 1. zu einer subletalen Dosis von Bakterien, z. B. Choleravibrionen wird eine gewisse Menge von sterilisiertem Peritonealexsudat (durch Injektion von Choleravibrionen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gewonnen) zugesetzt; während die Kontrolltiere am Leben bleiben oder langsam zugrunde gehen, tritt bei den Aggressintieren ganz akut der Tod ein; 2. durch wiederholte Vorbehandlung von Hühnern und Tauben mit sterilem Pleuraexsudat von Kaninchen, denen Hühnercholerabakterien in die Bauchhöhle gespritzt wurden, sind diese Tiere sicher gegen eine tödliche Infektion mit Hühnercholera geschützt, was mit anderen

Methoden nur sehr schwer und ausnahmsweise gelingt; dieselben Resultate lassen sich auch mit anderen Bakterien erzielen. Diese antiaggressive Immunität ist nach Bail eine besondere, von der bakteriziden Immunität verschiedene.

Bei den überaus zahlreichen Nachprüfungen wurde die Richtigkeit der Versuche allseitig bestätigt, aber die theoretischen Anschauungen von Bail größtenteils bestritten. Die sterilisierten Peritonealexsudate enthalten nach Doerr nachweisbar aufgelöste Leibessubstanzen der Bakterien, freigewordene Endotoxine, und dementsprechend sind sie nicht ungiftig, sondern giftig und in großen Dosen tödlich. Die infektionsbefördernde Wirkung dieser sterilen Exsudate erklärt sich aus der Schädigung der Versuchstiere durch die gleichzeitige Intoxikation; sie läßt sich ebenso durch andere additionelle Schädigungen, z. B. durch subletale Dosen von Diphtherietoxin erzielen und ist also nicht spezifisch. Wie E. Levy und Fornet zeigten, besitzen frische Filtrate von 24- bis 48 stündigen Typhus-, Paratyphus-, Pyozyaneus- und Proteuskulturen nichtspezifische aggressive Eigenschaften, sie machen, ohne selbst toxisch zu wirken, untertödliche Dosen zu tödlichen und hemmen die Phagozytose. Nach Ikonnikoff können die Aggressine von vollkommen sich fernstehenden Bakterienarten (Koliarten, Staphylokokken und Vibrionen) sich gegenseitig vertreten, so daß also eine Spezifität der Aggressine nicht besteht. Von Wassermann und Citron wurden ferner durch Auslaugen lebender Bakterien auch außerhalb des Körpers Bakterienextrakte gewonnen, die deutliche Aggressinwirkung zeigten (künstliche Aggressine). Nach der Anschauung der meisten Forscher sind die Aggressine keine besonderen Stoffe, sondern Körperflüssigkeiten, in denen Bakteriensubstanzen aufgelöst sind, extrahierte Endotoxine und Toxine. Die Antiaggressine sind im wesentlichen eine Antitoxinimmunität, nachdem sich gezeigt hat, daß auch gegen die Toxine der Cholera- und Typhusbakterien ein Antitoxin hergestellt werden kann. Auf die Bazillen selbst scheint das Antiaggressin wenig Einfluß zu haben; nach Weil vermehren sich trotz der Behandlung mit Antiaggressin die Hühnercholerabazillen im Peritoneum der immunisierten Tiere zunächst in gleicher Weise wie bei den unbehandelten. Wenn nun auch die Deutung der Bailschen Versuche viel umstritten wird, so haben diese doch eine Reihe neuer und wichtiger Befunde gebracht und nach allgemeinem Urteil eine große praktische Bedeutung,

da mit Hilfe von Aggressinen, die innerhalb und auch außerhalb des Tierkörpers gewonnen werden, eine sehr wirksame aktive und passive Immunisierung gegen septikämische Infektionen, z. B. Hühnercholera, ermöglicht wird; wir werden diese Immunisierungsmethode mit natürlichen und künstlichen Aggressinen oder Bakterienextrakten noch genauer kennen lernen.

Agglutinine.

Außer den bakteriolytischen Substanzen findet man bei der Bakterienimmunität im Blutserum noch eine andere Art von Stoffen, die Agglutinine, welche von Gruber und Durham und fast gleichzeitig und unabhängig von R. Pfeiffer und Kolle beschrieben und einem genauen Studium unterworfen wurden. Das Serum von Typhus- und Cholerakranken oder -rekonvaleszenten, sowie von künstlich gegen diese Bakterien immunisierten Tieren beeinflußt im Reagenzglase die Typhus- bzw. Cholerabakterien in ganz eigentümlicher Weise; die vorher beweglichen Bakterien ballen sich zusammen, sie verlieren ihre Beweglichkeit, bilden kleine Flocken, die allmählich immer größer werden und zu Boden fallen, so daß die vorher gleichmäßig getrübte Flüssigkeit sich schließlich vollkommen klärt. Diese Art von Stoffen wurde wegen ihrer aufquellenden Einwirkung auf die Bakterienhüllen und des angeblich dadurch bedingten Klebrigwerdens der Bakterien von Gruber als Agglutinine (Verkleber) bezeichnet.

Allerdings läßt sich eine eigentliche Quellung der Bakterienhüllen mikroskopisch nicht beobachten. Nach Paltauf beruht die Agglutination darauf, daß die Bakterien spezifische Stoffe an ihr Medium abgeben, welche vom Serum gefällt werden, sie werden dann durch den in der Flüssigkeit entstehenden Niederschlag umhüllt und rein mechanisch mit zu Boden gerissen, gerade wie sonst feine suspendierte Teilchen durch massigere Niederschläge mitgenommen und die Flüssigkeit geklärt wird. In vieler Beziehung ähnelt das Phänomen der Agglutination der Präzipitinreaktion (S. 71).

In unverdünntem Zustande agglutiniert auch normales Blutserum sehr häufig (Normalagglutinine); von einer spezifischen Wirkung kann man erst bei stärkeren Verdünnungen (mindestens 1 : 50) sprechen. Meist sind aber die Agglutinine im Immunserum in viel größeren Mengen vorhanden; so zeigt das Serum von Typhuskranken und -rekonvaleszenten oft noch bei 1 : 5000 deutliche agglutinierende Wirkung.

Eine Schädigung oder Abtötung der Mikroben ist mit der Agglutination nicht verbunden; die Bakterien bleiben lebensfähig und vermehren sich. sogar noch in agglutiniertem Zustande. Namentlich tritt dies deutlich zutage, wenn man in das spezifische Serum die betreffende Bakterienart einimpft und das Wachstum mit dem in einem normalen Serum vergleicht. Man beobachtet dann oft, daß die Bakterien in dem spezifischen Serum in Fäden und Haufen zusammengeballt wachsen; so fand Pfaundler, daß B. coli und Proteus vulgaris in spezifischem Serum in langen, untereinander verfilzten Fäden wächst (Fadenreaktion).

Gegen äußere Einflüsse sind die Agglutinine verhältnismäßig widerstandsfähig; längeres Erhitzen auf 55—60° schädigt sie nicht, im Gegenteil die Agglutination verläuft bei Temperaturen von 50—60° rascher und intensiver; erst durch höhere Hitzegrade (70°) werden sie zerstört. Dadurch unterscheiden sie sich schon von den Bakteriolysinen, die ihre Wirkung schon durch Erhitzen auf 56° infolge der Zerstörung der Komplemente verlieren. Durch Zusatz von normalem Serum werden die Agglutinine nicht reaktiviert. Sie sind also nicht komplexer Natur, d. h. zu ihrer Wirksamkeit bedarf es nicht des Zusammenwirkens der zwei Komponenten: Ambozeptor und Komplement; da das Komplement wegfällt, sind die Agglutinine viel stabiler. Die Ausfällung beruht auf dem Zusammenwirken zweier Substanzen, der agglutinablen des Bakterienleibes, des Agglutinogens und des von diesem bei der Immunisierung stammenden Antistoffes, des Agglutinins. Nach Ehrlich haben die Agglutinine wie die Toxine zwei Funktionsgruppen, eine haptophore und eine die Zusammenballung hervorrufende, zymophore oder agglutinophore; bei starkem Erhitzen, sowie bei längerer Aufbewahrung des Serums geht letztere zugrunde, es entstehen analog den Toxoiden die Agglutinoide, diese binden noch die agglutinable Substanz der Bakterien, aber ohne daß Zusammenballung eintritt. Die einmal an die Bakterien gebundenen Agglutinine sind gegen Erhitzen auf 100° resistent (Friedberger). Um hochwirksame Sera lange wirksam zu erhalten, müssen diese vorsichtig im Vakuum eingetrocknet werden; beim Gebrauch werden sie in physiol. Kochsalzlösung aufgelöst.

Über die Bildungsstätte der Agglutinine ist noch wenig bekannt; ob diese wie bei den bakteriolytischen Stoffen in der Milz, den Lymphdrüsen und dem Knochenmark zu suchen ist, ist noch nicht sicher bewiesen.

Die Agglutinine haben eine spezifische Wirkung, d. h. Choleraserum agglutiniert nur Choleravibrionen, Typhusserum nur Typhusbazillen, und es wird daher die Reaktion, wie die Pfeiffersche Reaktion zu differentialdiagnostischen Zwecken benutzt: 1. zur Identifizierung von kulturell sich nahestehenden Bakterienarten, besonders bei Cholera-, Typhus-, Ruhr-, Pestbakterien, Staphylokokken, Meningokokken u. a. von den ihnen nahe verwandten Bakterien; hierzu ist ein von Tieren gewonnenes hochwertiges spezifisches Serum notwendig und 2. zur Diagnose einer Krankheit durch Zusatz des Blutserums des Krankheitsverdächtigen zu einer einwandfreien Laboratoriumskultur (Gruber-Widalsche Reaktion). Diese Reaktion (s. Technik) hat große praktische Bedeutung bekommen, da die Agglutinine bei Typhuskranken schon in der ersten bis zweiten Woche auftreten und so neben der bakteriologischen Untersuchung sehr häufig eine frühzeitige Diagnose ermöglichen. Nur der positive Ausfall der Reaktion ist für die klinische Beurteilung beweisend; bei negativem Ausfall empfiehlt es sich die Reaktion öfters zu wiederholen. Da die Agglutinine im Serum einer Person, die eine Infektion überstanden hat, noch einige Zeit darnach nachweisbar sind, so eignet sich die Reaktion auch zur retrospektiven Diagnose, ob es sich bei der seinerzeit unter verdächtigen Erscheinungen erkrankt gewesenen Person z. B. um Typhus gehandelt hat. Außer bei Typhus wird die Serodiagnose bei vielen anderen Krankheiten, Cholera, Dysenterie, Fleischvergiftung (insbesondere durch Paratyphus bedingte), Pest, Maltafieber, Genickstarre, Rotz u. a. angewendet, bei Tuberkulose hat sie sich nicht bewährt.

Frisch aus dem Körper gezüchtete Typhusbazillen werden schwer oder gar nicht durch Immunserum oder das Serum des Typhuskranken agglutiniert (serumfeste Stämme); erst bei wiederholter Übertragung auf künstlichen Nährboden erlangen sie die Agglutinierbarkeit; man darf also zu der Reaktion nicht frisch aus dem Körper isolierte Kulturen verwenden.

Die Wirkung der Agglutinine ist, wie schon Gruber in seiner ersten Mitteilung betonte, insofern nicht streng begrenzt, als auch verwandte Bakterienarten je nach dem Grade der Verwandtschaft mehr oder weniger stark beeinflußt werden; so wird das B. coli und der B. enteritidis vom Typhusserum noch bei 1:30 bis 1:50 agglutiniert; ebenso wirkt Choleraserum in dieser Konzentration agglu-

tinierend auf choleraähnliche Vibrionen. Diese Gruppenreaktion beruht nach Ehrlich darauf, daß die Rezeptoren nahestehender Bakterienspezies zum Teil identisch sind; so enthält der Typhusbazillus Rezeptoren, die auch beim B. coli vorkommen (Mitagglutinine oder Partialagglutinine). Doch steht dieser Befund mit der spezifischen Wirkungsweise der Immunsera nicht in wesentlichem Widerspruch, da die Unterschiede in der zur Reaktion nötigen Menge des spezifischen Serums ganz bedeutende sind. Echte Typhusbazillen werden durch weit geringere Mengen Typhusserum (1:1000 bis 1:5000) agglutiniert, als das B. coli oder der B. enteritidis. Für differentialdiagnostische Zwecke ist daher eine quantitative Austitrierung des Serums bis zur oberen Agglutinationsgrenze notwendig, und die Bakterienart, die von den stärksten Verdünnungen des Serums agglutiniert wird, ist als die infizierende anzusehen. Als Agglutinationstiter versteht man die geringste Menge Serum, die in 1 ccm physiol. Kochsalzlösung verteilt eben noch ausreicht, um eine in dieser Lösung verriebene Öse = 2 mg einer 24 stündigen Agarkultur der betreffenden Bakterienart zur Agglutination zu bringen. Man braucht dazu ein stark wirkendes Serum; ein solches wird für amtliche Zwecke vom Kaiserlichen Gesundheitsamt und vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin abgegeben, außerdem bringt die Firma Merk in Darmstadt und das Sächsische Serumwerk in Dresden verschiedene agglutinierende Sera in trockenem Zustand in den Handel.

Auch die Gruber-Widalsche Reaktion ist nur dann als positiv zu bezeichnen, wenn die Typhusbazillen von dem Patientenserum in der Verdünnung von mindestens 1:100 agglutiniert werden, da das Serum von Gesunden und Nichttyphösen unter Umständen die Typhusbazillen bei 1:50 auch agglutiniert. Es ist anzuraten, von dem Agglutininserum noch stärkere Verdünnungen, 1:500 bis 1:1000 anzulegen, weil Sera vorkommen, die, nur schwach verdünnt, Typhusbazillen nicht agglutinieren, wohl aber in größerer Verdünnung (s. S. 69, Agglutinoide). Die Gruppenagglutination wird nach Castellani durch Absättigung beseitigt. Wenn z. B. durch das Serum eines Kranken in stärkeren Verdünnungen sowohl Typhus- wie Paratyphusbazillen agglutiniert werden, so versetzt man das Serum zunächst mit 4—8 Ösen einer Typhuskultur, läßt das Gemisch stehen und zentrifugiert, bis die darüberstehende Flüssigkeit klar ist und keine agglutinierende Wirkung auf Typhusbazillen mehr besitzt; dann wird

diese klare Flüssigkeit mit dem anderen vermuteten Erreger, also den Paratyphusbazillen vermischt. Wenn das Serum nun seine Wirkung diesen Bazillen gegenüber unverändert beibehalten hat wie vor der Absättigung mit Typhusbazillen, so handelt es sich um eine Mischinfektion mit beiden Bazillen; ist sie aber auch für Paratyphus erloschen, so handelt es sich nur um eine Mitagglutination.

Dieser Absättigungsversuch nach Castellani beruht auf der schon von Gruber und Durham beobachteten Tatsache, daß die Agglutinine bei der Mischung mit Bakterien von diesen quantitativ gebunden werden; das durch Abzentrifugieren von den Bakterien befreite Serum agglutiniert neu hineingebrachte Bakterien nicht mehr. Diese Bindung ist gleichfalls spezifisch, nur Typhusbazillen absorbieren die Agglutinine aus einem Typhusserum, andere Bakterien nicht. Wird ein Tier mit Typhus- und Cholerabakterien immunisiert, so bilden sich Agglutinine gegen beide Arten. Setzt man zu dem Serum zuerst Typhusbazillen, so werden diese agglutiniert; zentrifugiert man, so agglutiniert die darüberstehende klare Flüssigkeit nur noch Choleravibrionen, aber nicht mehr Typhusbazillen; dasselbe läßt sich in umgekehrter Reihenfolge zeigen. Diese Bindung läßt sich nur schwer sprengen; nur durch chemische Mittel kann man die agglutinierende Substanz wieder aus den agglutinierten Bazillen extrahieren, so daß dann die Agglutinine, die soeben völlig gebunden waren, wieder andere Bakterien zu agglutinieren vermögen.

Die Agglutination ist nur als eine Nebenerscheinung bei der Immunität aufzufassen; ein Serum kann stark bakteriolytisch wirken und nicht agglutinieren und umgekehrt. Wenn man Tiere mit Filtraten von bei 60° abgetöteten Typhusbazillen vorbehandelt, so hat das Serum stark agglutinierende und bakteriolytische Wirkung; werden aber Filtrate von bei 75° abgetöteten Bazillen verwendet, so hatte das Serum einen noch höheren Agglutinationstiter, wirkte aber mindestens 10 mal schwächer bakteriolytisch (Neisser und Shiga). Bei Abtötung der Typhusbazillen durch Chloroform erhält man nach Friedberger und Moreschi ein stark bakteriolytisches, aber ein schwach agglutinierendes Serum. Jedenfalls kann die Agglutination unabhängig von den Bakteriolysinen vorhanden sein und ist nur eine Begleiterscheinung der Immunität, die aber einen wegen der technischen Einfachheit der Reaktion viel benutzten und brauchbaren Indikator für die Höhe der Immunität darstellt.

Auch normales Serum hat agglutinierende Wirkung; normales menschliches Serum agglutiniert Typhus- und Kolibazillen noch in der Verdünnung von 1:30 bis 1:50. Das Vorhandensein von Agglutininen im normalen Serum läßt sich nach der Seitenkettentheorie dadurch erklären, daß das Tier in irgendeinem Zellenkomplex Gruppen (Rezeptoren) besitzt, welche zu den betreffenden Bakterien eine zufällige Verwandtschaft haben, und daß bereits normalerweise eine mäßige Überproduktion dieser Rezeptoren und Abgabe an das Blut erfolgt. Der Unterschied zwischen den im normalen Serum und den im Immunserum vorkommenden Agglutininen ist die Spezifität; das normale Serum agglutiniert meist verschiedene Bakterien, das spezifische nur die, welche zur Vorbehandlung dienten. Wie Bordet zeigte, unterliegen die im normalen Serum vorkommenden Agglutinine spezifischen Bindungsgesetzen; versetzt man ein Typhus- und Cholerabakterien agglutinierendes normales Serum mit genügenden Mengen Typhusbazillen und zentrifugiert, so agglutiniert dieses Serum jetzt nicht mehr Typhusbazillen, wohl aber Cholerabakterien; die Typhusbazillen haben ihr Agglutinin der Flüssigkeit entzogen.

Ähnlich den Bakterienagglutininen sind die spezifischen Hämagglutinine, die durch Vorbehandlung von Tieren mit fremdartigen Blutkörperchen neben den Hämolysinen sich bilden. Meist geht die Agglutination der Hämolyse voraus, doch tritt diese in manchen Fällen auch ein ohne vorherige Agglutination; die Agglutination ist also nicht eine Vorbedingung des hämolytischen Vorgangs. Die Hämagglutinine ertragen ein Erhitzen auf 60°, so daß sie im inaktiven Serum noch vollkommen erhalten sind. Durch Erwärmen auf 70° oder durch Zusatz von Säure, Alkali, Formol oder Harnstoff, unter Umständen auch ohne erkennbare Ursache, entstehen durch Verlust der agglutinophoren Gruppe Agglutinoide, die zwar nicht mehr Agglutination herbeiführen, aber noch mittels ihrer viel stabileren haptophoren Gruppen von den Zellen gebunden werden. Wenn derartige Agglutinoide stärkere Affinität zu Bazillen haben, wie die Normalagglutinine, so können sie bei reichlichem Vorkommen in einem Serum sämtliche Rezeptoren der agglutinierenden Bazillen besetzen und diese für die wirksamen Agglutinine verstopfen. Es ist deshalb anzuraten, die Agglutininreaktion in jedem Falle auch mit hohen Serumverdünnungen anzustellen. Auch im normalen Serum finden sich öfters Hämagglutinine, und zwar ebenfalls in

Pluralität präformiert. So agglutiniert normales Ziegenserum Menschen-, Kaninchen- und Taubenblutkörperchen; wird das Ziegenserum mit einer dieser Blutarten, z. B. mit Menschenblut versetzt, so wird dieses agglutiniert; die durch Zentrifugieren erhaltene Flüssigkeit hat aber nur das Agglutinationsvermögen für das Menschenblut, nicht aber für die beiden anderen verloren (Malkoff). Diese elektiven Absorptionsversuche zeigen, daß es sich um drei verschiedene, auf jede Blutkörperchenart spezifisch abgestimmte Agglutinine handelte, die bei der Agglutination der drei Blutarten im normalen Ziegenserum in Aktion traten.

Durch Vorbehandlung von Tieren mit Hämagglutininen entstehen Antihämagglutinine, welche die Wirkung der ersteren aufheben. Dagegen gelang dies bei den Bakterienagglutininen bis jetzt nicht. Bei Injektion von Blutkörperchen derselben Art entstehen außer den Isolysinen auch Isoagglutinine. Diese Stoffe wurden beim Menschen bei verschiedenen Krankheiten, namentlich bei Malaria, Pneumonie, Typhus und Scharlach nachgewiesen; das Serum solcher Kranker agglutinierte die Blutkörperchen anderer Menschen. Doch zeigten weitere Untersuchungen, daß Isoagglutinine bei den verschiedensten Krankheiten und auch bei Gesunden sich finden (Eisenberg, Landsteiner). Die Wirkung dieser Stoffe erstreckt sich nicht auf alle menschlichen Erythrozyten, sondern nur auf diejenigen bestimmter Individuen; die roten Blutkörperchen des gleichen Individuums sind aber immer unempfänglich. Nach Halban kann das Serum der Mutter auf die Blutkörperchen ihres Kindes isoagglutinierend wirken und umgekehrt, so daß also Mutter und neugeborenes Kind sich wie zwei verschiedene Individuen verhalten können. v. Dungern versuchte mittels der Hämagglutination das Blut verschiedener Individuen serologisch zu unterscheiden. Er bediente sich zu diesem Zwecke der elektiven Absorption, um die Nebenwirkungen auszuschalten, so daß dann die spezifische Reaktion deutlicher hervortritt. Dasselbe Ziel wird auch mit Präzipitinabsorption erreicht (S. 74).

Präzipitine.

Bei den soeben besprochenen Körpern handelt es sich im wesentlichen um Reaktionsprodukte des Organismus gegenüber zelligem Material; es gibt aber auch Antikörper, welche bei Einverleibung

von gelösten Substanzen, und zwar von Bakteriensubstanzen und von tierischen Eiweißsubstanzen auftreten (Bakterien- und Eiweißpräzipitine). Kraus fand, daß das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres im keimfreien, klaren Filtrat einer Typhusbouillonkultur einen Niederschlag erzeugt; ebenso verhält sich Cholera- und Pestserum gegenüber den entsprechenden filtrierten Bouillonkulturen. Die Reaktion ist gleichfalls spezifisch und wird durch normales Serum nicht hervorgerufen. An der Präzipitinbildung sind die in der Bouillon gelösten Zerfallsprodukte der Bakterienleiber beteiligt; der Niederschlag entsteht durch Bindung der Präzipitine mit den aus diesen Bakterienleibern ausgelaugten Stoffen. Offenbar sind Agglutinine und Präzipitine nahe verwandte Körper; nach den Anschauungen von Arrhenius und Madsen beruht die Wirkung der Agglutinine in einer Präzipitation des Bazilleninhaltes. Diese verändern dann ihr Verhältnis zur umgebenden Flüssigkeit und fallen aus. Zur Differentialdiagnose von Bakterien wurden die Präzipitine bis jetzt noch nicht in größerem Maßstab angewendet, doch ist die Reaktion mit dem Fickerschen Diagnostikum und die Reaktion nach R. Koch auf Tuberkulose mit zertrümmerten Tuberkelbazillen wohl mehr als Präzipitation wie als Agglutination aufzufassen.

Außer diesen Bakterienpräzipitinen bildet der Organismus auch nach Einverleibung von artfremden eiweißhaltigen Substanzen, z. B. heterologem Blutserum spezifische Eiweißpräzipitine. Tchistowitch beobachtete, daß das Serum von Kaninchen, die mit Pferde- oder Aalserum behandelt waren, in dem Pferde- oder Aalserum eine Ausfällung der Eiweißstoffe hervorrief; dasselbe fand Bordet bei Kaninchen, denen Hühnerserum injiziert worden war; es entsteht bei Zusammenbringen des klaren Serums mit dem spezifischen Antiserum eine Trübung, die sich allmählich immer mehr zu Flocken verdichtet und schließlich einen dicken Niederschlag bildet. Auch diese Eiweißpräzipitine sind spezifisch und reagieren in der Regel nur mit dem Eiweiß, durch dessen Injektion die Entstehung ausgelöst wurde. Das zur Vorbehandlung dienende Eiweiß (Antigen) wird als Präzipitinogen, das Immunserum als Präzipitin, der Niederschlag als Präzipitat bezeichnet.

Weitere Untersuchungen zeigten dann die überaus große Reaktionsfähigkeit des Organismus gegen einverleibte körperfremde Eiweißsubstanzen. Bordet, Fish, Wassermann und Schütze

erzeugten bei Kaninchen durch Injektion von Milch verschiedener Tierarten ein Serum (Laktoserum), welches beim Mischen mit der zugehörigen Milchart einen Niederschlag hervorrief, und zwar gab das Serum eines mit einer bestimmten Milchart, z. B. Kuhmilch, vorbehandelten Kaninchens nur in Kuhmilch, nicht aber in einer anderen, etwa Frauenmilch, einen Niederschlag. Nach Schütze ruft ein Laktoserum eine Fällung hervor auch in gekochter Milch, und umgekehrt bilden Tiere, die mit gekochter Milch behandelt sind, auch Immunkörper für ungekochte Milch. Wassermann und Schütze, Myers, sowie Uhlenhuth sahen nach der Einführung von Eiereiweiß ebenfalls spezifische Präzipitine. Ein fremdes Eiweiß, dem Körper subkutan (parenteral) injiziert, wirkt also als eine Art Gift, das Reaktionsprodukte auslöst, während es bei gewöhnlicher Aufnahme durch den Magendarmkanal bis zu den Aminosäuren abgebaut wird, die dann zu körpereigenem Eiweiß synthetisiert werden. Auch bei anderen Antigenen, wie den Toxinen und bakteriellen Substanzen werden nur bei direkter subkutaner oder intravenöser Einverleibung die spezifischen Reaktionskörper gebildet, nicht aber durch Fütterung. Durch den Verdauungsvorgang werden auch diese Antigene in einfache Verbindungen zerlegt und diesen einfachen Körpern geht die Eigenschaft ab, die Antikörperproduktion zu verursachen.

Bei wiederholter subkutaner Injektion von fremdartigem Serum treten bei den Tieren oft schwere krankhafte Erscheinungen, krampfartige Zustände ein, die manchmal tödlich wirken; der Körper wird in spezifischer Weise empfindlicher; nach diesem Zustand der spezifischen Überempfindlichkeit, die wir nach Richet als Anaphylaxie (Schutzlosigkeit) (s. S. 78) bezeichnen, kann dann Unempfindlichkeit, Immunität eintreten.

Mit Hilfe der spezifischen Präzipitine konnte Uhlenhuth die Eiweißstoffe verschiedener Vogeleier unterscheiden und diese biologische Reaktion war so empfindlich, daß auf diese Weise der spezifische Nachweis von Eiweiß noch möglich war bei einer Verdünnung von 1:100000, während die gebräuchlichen chemischen Eiweißreaktionen schon bei einer Verdünnung von 1:1000 versagen. Die Reaktion hat vor allem dadurch große praktische Bedeutung bekommen, als darauf eine Methode zur Unterscheidung von irgend einer Eiweißart, besonders von menschlichem Eiweiß von dem der Tiere (Uhlenhuth, Wassermann und Schütze) beruht. Das Serum

der Kaninchen, denen wiederholt menschliches Blutserum injiziert wird, gibt mit von Menschen stammenden Eiweißsubstanzen, auch mit Menschenblutresten spezifische Niederschläge, so daß man auch bei alten eingetrockneten Blutresten entscheiden kann, ob sie von Menschenblut herrühren oder nicht (forensische Blutdifferenzierung). Bei richtiger Anwendung (s. Technik) gibt das Verfahren sehr gute Resultate und ist in der gerichtsärztlichen Praxis eingeführt; es gelingt noch mit viele Jahre altem, in Erde, auf Leinwand, Holz, Glas, Papier eingetrocknetem, auch in Zersetzung begriffenem Menschenblut. Auch zum Nachweis der Herkunft von Blut in blutsaugenden Insekten und Zecken läßt sich die biologische Methode verwenden. Für die oft schwierige Herstellung eines wirksamen Serums befürwortet Uhlenhuth die Errichtung einer staatlichen Zentralstelle für Serumgewinnung und -prüfung, sowie auch für die Unterweisung und Belehrung der gerichtlichen Sachverständigen. Vom Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin wird ein wirksames Serum an staatliche Anstalten abgegeben, ferner wird ein solches von dem Sächsischen Serumwerk in den Handel gebracht.

Die Reaktion ist im allgemeinen spezifisch; ein solches gegen Menschenblut spezifisches Serum trübt nur das Menschenblut, dagegen nicht das Blut anderer daraufhin geprüfter Tiere; eine Ausnahme bildet nur das Affenblut, welches auch eine allerdings nicht so intensive Trübung bedingt. Nach den von Nuttall an 46 Affensorten gemachten Untersuchungen fällt Menschenblut-Präzipitinserum am stärksten das Blut der anthropoiden Affen. Für die forensische Praxis ist aber diese Ausnahme ohne wesentliche Bedeutung. Ähnliche biochemische Verwandtschaft wie zwischen Menschen- und Affenblut wurde auch mit der spezifischen Präzipitinreaktion für Huhn und Taube (Bordet), Pferd und Esel, Fuchs und Hund, Ziege, Schaf und Rind (Uhlenhuth) konstatiert, doch tritt stets die Trübung in dem direkt zugehörigen Blut intensiver und rascher ein als in dem des verwandten Tieres. Je weiter die Tiere phylogenetisch auseinanderstehen, um so schwächer ist die Reaktion. Es gibt also auch hier ähnlich wie bei den Agglutininen Gruppen- oder Verwandtschaftsreaktionen. Blutverwandte Tiere zeigen oft gemeinsame Reaktionen und man kann diese biologische Reaktion auch zum Studium der verwandtschaftlichen Beziehungen unter den Tieren benutzen (Uhlenhuth).

Allerdings treten diese heterologen Reaktionen nur in konzentrierteren Blutlösungen und langsam auf; für die Praxis empfiehlt es sich daher nach Uhlenhuth, stets stark verdünnte Blutlösungen (1:1000 — 1:10000) zu verwenden und die Reaktion nach 20 Minuten als abgeschlossen zu betrachten, doch geben auch genaue quantitative Austitrierungen bei nahe verwandten Tierarten keine brauchbaren Unterschiede.

Von Weichardt wurde, um derartige Gruppenwirkungen auszuschließen, die Präzipitinabsorption benutzt. Ein sehr wirksames, von Kaninchen durch Immunisierung mit Menschenblut gewonnenes Serum kann auch im Pferdeserum eine Fällung erzeugen und umgekehrt Pferdepräzipitinserum im menschlichen Blutserum; um diese Wirkung auszuschließen, setzt man zu einer verdünnten Lösung von Menschenantiblutserum Pferdeserum, zentrifugiert von dem entstandenen Niederschlag ab und wiederholt das so lange, bis erneuter Zusatz von Pferdeserum keinen Niederschlag mehr erzeugt; das zuletzt resultierende Serum wirkt, auch in starker Konzentration Pferdeblutlösungen zugesetzt, nicht mehr, wohl aber noch stets auf Menschenblutlösung. In ähnlicher Weise gelang es auch Weichardt, das Blut eines bestimmten Individuums zu differenzieren. Spritzt man einem Kaninchen Blut eines Individuums A ein, so reagiert das Antiserum mit der Blutlösung des Individuums A, weniger stark mit der Blutlösung eines anderen Individuums B, obwohl der Unterschied manchmal nur gering ist; er wird aber deutlicher, wenn man zu dem Antiserum zweimal hintereinander Serum des Individuums B setzt und abfiltriert; das nun gewonnene Serum reagiert mit Blutlösung von A sehr stark, mit der von B nur schwach oder gar nicht.

Uhlenhuth benutzt zur Vermeidung der Gruppenreaktion die kreuzweise Immunisierung. Durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Hasenblut erhält man ein Serum, das nur im Hasenblut eine Fällung hervorruft, alle anderen Blutlösungen, auch die von zahmen und wilden Kaninchen, dagegen vollkommen klar läßt. Ebenso ruft ein durch Vorbehandlung von Affen mit Menschenblut gewonnenes Serum nur im Menschen-, nicht im Affenblut eine Trübung hervor, während ein von Kaninchen auf dieselbe Weise gewonnenes Serum auf Menschen- und Affenblut reagiert; mit dem von Affen gewonnenen Serum läßt sich also Menschen- und Affenblut unterscheiden. Auch bei anderen verwandten Tieren wie Huhn und Taube läßt sich durch gegenseitige Einspritzung des Blutes Präzipitin erzeugen, dagegen gelang es nicht bei sehr nahe verwandten Tieren, wie Pferd—Esel, Schaf—Ziege, und beim Versuch Rassendifferenzen nachzuweisen.

Eine Ergänzung und Kontrolle der Präzipitinmethode läßt sich durch die Komplementbindungsreaktion (S. 49) erzielen (Gengou, Moreschi, Neisser und Sachs). Beim Zusammentreffen von Präzipitin und präzipitabler Substanz wird zugesetztes Komplement verankert, dessen Bindung durch nachträglichen Zusatz von Blut und hämolytischem Serum sinnfällig demonstriert werden kann (s. Technik). Tritt Präzipitinwirkung ein (Vorhandensein von Menschenblut), so bleibt die Hämolyse aus, im anderen Falle ist Hämolyse vorhanden. Die Methode ist sehr empfindlich und noch deutlich in Fällen, wo die Präzipitinreaktion in sehr starken Verdünnungen nur noch angedeutet ist. Nach Friedberger läßt sich nach dieser Methode mit sehr starken Serumarten noch 1:1000000000 ccm Menschenblut nachweisen; dieses hochwertige Serum wirkte auch auf Menschenschweiß noch in einer Verdünnung von 1:10000, so daß es unter Umständen zu Irrtümern kommen kann. Nach Uhlenhuth ist die Methode in der forensischen Praxis wegen ihrer vielfachen Fehlerquellen und ihrer schwierigen Handhabung und Beurteilung mit größter Vorsicht anzuwenden. Jedenfalls müssen stets beide Proben angestellt werden und nur bei positivem Ausfall der Komplementbindung

ist diese eine bestätigende Probe. Bruck konnte mit der Methode Unterschiede innerhalb der einzelnen Affenarten und ihr Verhältnis zum Menschen biologisch differenzieren und es ergab sich, daß Mensch und Orang-Utang sich sogar etwas näher zu stehen scheinen, wie der Orang zu gewissen Makakenarten. Mit Hilfe eines gegen Vertreter der weißen Rasse gerichteten Immunserums war es möglich, diese von Angehörigen der mongolischen und malaiischen Rasse zu unterscheiden und gleichzeitig aus den erzielten Titergrößen auf die Verwandtschaft der einzelnen Rassen untereinander zu schließen. Die Anthropologie und Zoologie scheint also mit Vorteil diese empfindliche biologische Methode verwenden zu können.

Ein spezifisches auf gelöstes Menschenblut einwirkendes präzipitierendes Serum erhält man auch nach der Injektion von eiweißhaltigem Harn, von Pleuraexsudat, Aszites und Hydrozeleflüssigkeit; umgekehrt erzeugt ein mit Menschenblut dargestelltes präzipitierendes Serum auch in diesen anderen eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten Niederschläge; doch treten die Trübungen in den Flüssigkeiten, mit welchen die Injektionen vorgenommen waren, am stärksten auf und schwächer in den anderen, immer aber nur in menschlichen, wenn zur Immunisierung der Versuchstiere menschliches Material verwandt worden war. Ferner gibt das Serum eines mit Frauenmilch oder mit Menschenblut vorbehandelten Kaninchens auch in menschlicher Spermalösung eine Reaktion, die auch mit alten eingetrockneten Spermaflecken gelingt, so daß sie zu forensischen Zwecken benutzt werden kann. Ebenso ist es mit Organextrakten; ein durch Injektion von Leberextrakt gewonnenes Serum wirkt auf Leber-, auf Nierenextrakt, auf Blutserum und andere eiweißhaltige Substanzen des betreffenden Tieres, aber immer stärker auf Leberextrakt als auf die anderen; ebenso verhält es sich umgekehrt. Diese Antisera geben also nicht nur mit der zur Vorbehandlung verwendeten Eiweißart Niederschläge, sondern auch mit allen anderen eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Sperma, Schleim, Milch, Organextrakte) der zur Vorbehandlung verwendeten Tierart. Ein positiver Ausfall der Präzipitinreaktion spricht also nicht etwa nur für das Vorhandensein von Blut, sondern es ermöglicht nur eine Eiweißdifferenzierung; stets muß vorher festgestellt werden, daß es sich überhaupt um Blut handelt. In Lösungen von Kristallinse tritt nach Uhlenhuth bei Zusatz von Menschenantiserum keine Fällung ein; umgekehrt gibt ein durch Injektion von Linseneiweiß von Kaninchen gewonnenes Serum nur in Linseneiweiß eine Reaktion, nicht aber in den zugehörigen Blutlösungen; es lassen sich also zwei Eiweiß

körper desselben Organismus, Blut- und Linseneiweiß, voneinander unterscheiden; ferner zeigte sich die naturwissenschaftlich sehr interessante Tatsache, daß die Kristallinsen aller Tiere bis hinab zu den Fischen ein biologisch gleichartiges Eiweiß besitzen.

Auch an alten jahrelang getrockneten Organen (Leber, Niere, Milz, Muskulatur) ließ sich ihre Herkunft mit Hilfe spezifisch präzipitierender Sera bestimmen (sogar in lange Zeit, bis 65 Jahre, mumifizierten Organen), ferner bei Knockenstücken, sofern noch genügend albuminoide Substanzen in dem Material vorhanden sind. Auch für die Fleischbeschau wurde die Reaktion von Uhlenhuth und Jeß nutzbar gemacht, um in Hackfleisch, Wurst oder Schinken Verfälschungen, namentlich Zusatz von Pferde- oder Hundefleisch festzustellen. Hierzu wird Fleisch in zerhacktem Zustand längere Zeit mit physiol. Kochsalzlösung ausgezogen und der klar filtrierten Lösung das spezifische Serum zugesetzt, das durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Pferdeserum oder mit einem Auszug aus Pferdefleisch gewonnen wurde; das Serum dieses Tieres gibt dann einen Niederschlag, wenn es sich um Pferdefleisch handelt, dagegen nicht mit Rindfleisch. Das hierzu notwendige Serum, das völlig klar sein muß, wird gleichfalls vom K. Gesundheitsamt abgegeben, ebenso von dem Sächsischen Serumwerk. Schütze konnte ferner auf diesem biologischen Wege einzelne Peptonarten unterscheiden, das aus menschlichem Muskel hergestellte von dem aus tierischem Material gewonnenen. Kowarski, sowie Schütze zeigten mit Hilfe der Reaktion die Verschiedenheit von tierischem und pflanzlichem Eiweiß; ein mit Weizenmehlalbumose oder mit Roborat erzeugtes Präzipitin war völlig wirkungslos gegenüber tierischem Eiweiß. Auch für die Untersuchung von Nährpräparaten läßt sich die biologische Methode verwenden; so wiesen Uhlenhuth und Weidanz nach, daß z. B. Hämatogen (Hommel) Rindereiweiß enthält. Ebenso wie Gruber und Horiuchi konnten auch sie nachweisen, daß in dem Fleischsaft „Puro“, der aus Preßsaft von frischem Ochsenfleich hergestellt sein soll, kein lösliches Rindereiweiß enthalten ist, sondern daß das chemisch nachweisbare Eiweiß aus Hühnereiweiß besteht.

Die Präzipitine werden wie die Agglutinine bei der Reaktion gebunden, das beim Vermischen von Milch mit spezifischem Laktoserum entstehende Präzipitat reißt das Präzipitin mit sich, und die vom Niederschlag befreite Flüssigkeit vermag nicht mehr Kasein zu fällen.

Durch Immunisierung mit präzipitierendem Serum, z. B. Laktoserum, erhält man ein Antipräzipitin, Antilaktoserum, das die Wirkung des präzipitierenden Serums aufhebt (Eisenberg, Schütze). Behandelt man Kaninchen mit Kaninchenserum vor, so erhält man ein Serum, das mit dem Serum anderer Kaninchen in einzelnen Fällen einen Niederschlag gibt, also Isopräzipitine (Schütze).

Die Präzipitine verlieren bei halbstündigem Erhitzen auf 70°C und bei längerem Aufbewahren ihre Wirkung; sie besitzen nach Ehrlich eine bindende und eine labilere fällende Gruppe und gehen in eine den Toxoiden und Agglutinoiden analoge inaktive Form, die Präzipitoide über, die mit der in der Eiweißlösung enthaltenen präzipitablen Substanz, dem Präzipitinogen, wohl eine Bindung eingehen, jedoch ohne daß eine Fällung, ein Präzipitat zustande kommt. Ferner hindern die Präzipitoide auch die Fällung durch später zugesetztes aktives Serum dadurch, daß sie sich wie die Präzipitine des frischen Serums mit den präzipitablen Substanzen verbinden und dadurch die spezifische Fällung unmöglich machen.

Anaphylaxie und Serumkrankheit.

Die für die Immunitätslehre sehr wichtig gewordene Erscheinung der Anaphylaxie oder Überempfindlichkeit äußert sich darin, daß ein Organismus, auf den ein Reiz schon einmal oder öfter gewirkt hat, stärker reagiert als ein anderer Organismus derselben Art, auf den der gleiche Reiz zum erstenmal einwirkt. Die Erscheinung tritt nur bei der parenteralen Injektion von artfremdem Eiweiß, insbesondere von Serum auf, nicht bei der Einverleibung in den Magen.

Auf die Überempfindlichkeit gegenüber bakteriellen Toxinen hatte zuerst v. Behring im Jahre 1893 hingewiesen, der bei gegen Diphtherie und Tetanus hochimmunisierten Pferden, welche in ihrem Blut große Mengen Antitoxin aufwiesen, eine plötzlich eintretende Vergiftung nach einer relativ geringen Toxinmenge beobachtete. Besonders Meerschweinchen werden nach v. Behring und Kitashima bei aktiver Immunisierung mit Diphtherie- oder Tetanustoxin hochgradig überempfindlich. Derartige Tiere reagierten auf den tausendsten, zum Teil auf den millionsten Teil derjenigen Dosis, die für andere nicht behandelte Tiere derselben Gattung noch indifferent war. v. Behring zeigte ferner bereits, daß diese Überempfindlichkeit spezifisch ist und wies auf den engen Zusammenhang der Er-

scheinung mit Immunitätsvorgängen hin. Kretz beobachtete, daß gegen Tetanus immunisierte Kaninchen einem für normale Tiere unschädlichen Toxin-Antitoxingemisch erliegen (paradoxes Phänomen); während ferner normale Tiere auf die Injektion eines genau äquilibrierten Toxin-Antitoxingemisches kein Antitoxin bilden, reagieren vorbehandelte Tiere auf dieselbe Injektion mit lebhafter Antitoxinproduktion. Auch die von R. Koch entdeckte Tuberkulinreaktion ist eine wichtige Form von spezifischer Giftüberempfindlichkeit.

Von Richet wurde 1902 zuerst die Anaphylaxie als gesetzmäßige Erscheinung festgestellt. Tiere, die mit kleinen subletalen Dosen eines aus Aktinien gewonnenen giftigen Eiweißkörpers vorbehandelt waren, erwiesen sich nach einem Zeitraume von 3 Wochen gegen eine neuerliche Injektion so kleiner Dosen äußerst empfindlich, sie bekamen schon nach wenigen Sekunden Dyspnöe, Diarrhöe, Erbrechen und verendeten in kurzer Zeit. Richet bezeichnete diesen Zustand als Anaphylaxie = Schutzlosigkeit im Gegensatz zu der prophylaktischen oder Schutzwirkung; er stellte eine bestimmte Substanz dieses Giftes (das Aktino-Kongestin) als die Ursache der anaphylaktischen Wirkung fest und beobachtete bereits eine Reihe von gesetzmäßigen Erscheinungen, vor allem, daß sich der anaphylaktische Zustand nicht unmittelbar an die erste Injektion anschließt, sondern daß gesetzmäßig eine Latenzzeit, eine Inkubationsperiode verstreichen muß, und ferner, daß der anaphylaktische Zustand lange Zeit, Monate hindurch anhält.

Die Serumüberempfindlichkeit wurde von Arthus, sowie von von Pirquet und Schick zuerst in ihrer Bedeutung erkannt. Wie Arthus beobachtete, wird Pferdeserum von Kaninchen selbst in großen Dosen in der Regel anstandslos ertragen; wurden aber den subkutan oder intraperitoneal vorbehandelten Kaninchen nach 14 Tagen kleine Mengen Pferdeserum intravenös injiziert, so traten fast augenblicklich nervöse Erscheinungen, Kratzen, Niesen, Zittern, sowie Krämpfe und schwerste Atemnot mit häufigem tödlichem Ausgang auf (Arthussches Phaenomen). Am deutlichsten kann die Anaphylaxie hervorgerufen werden bei intraperitonealer Vorbehandlung und intravenöser Reinjektion kleiner Serummengen nach 14—21 Tagen.

Diese Serumanaphylaxie ist spezifisch, mit Pferdeserum vorbehandelte Tiere sind nur gegen Pferdeserum überempfindlich. Die Anaphylaxie kann mit jedem artfremden Eiweiß hervorgerufen werden, mit Milch, Plazentagewebe, Blutkörperchen, Augenlinse, Eier, Fleisch-

waren, Pflanzeneiweiß u. a. Besonders deutlich tritt die Erscheinung auf bei Meerschweinchen, denen zur Wertbestimmung des Diphtherieserums ein Gemisch von Diphtheriegift und kleinen Mengen von Pferden gewonnenen Diphtherieserums eingespritzt worden war (Theobald Smith, Rosenau und Anderson, Otto); wenn man ihnen 14 Tage später kleine Mengen normales Pferdeserum einspritzt, so gehen sie rasch unter Krämpfen und Dyspnöe zugrunde. Das Wesentliche dieses anaphylaktischen Choks besteht in einem starken Sinken des Blutdrucks, Lungenblähung, Verzögerung der Blutgerinnung, Leukopenie, sowie einer rasch fortschreitenden Erniedrigung der Körpertemperatur; nach H. Pfeiffer tritt häufig ein Temperatursturz unmittelbar nach der zweiten Injektion von 5—6° C auf. Die Sektion ergibt als typischen Befund Herzstillstand in Systole, Lungenstarre und flüssiges Blut.

Tiere, welche überempfindlich gemacht wurden und den Anfall nach der Nachimpfung überstanden, können immun werden und bleiben gesund, wenn ihnen später wieder Serum injiziert wird; Tiere, die mit mehrmaligen mittleren Serumdosen vor Ausbruch der Anaphylaxie vorbehandelt sind, erkranken gleichfalls nicht auf ein 14 Tage nach der Injektion eingeführtes Serum. Es tritt also ein Zustand der Unempfindlichkeit ein, der als Antianaphylaxie bezeichnet wird, doch geht häufig diese Unempfindlichkeit wieder in den Zustand der Überempfindlichkeit über. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser rasch einsetzenden Unempfindlichkeit im wesentlichen um einen Aufbrauch des anaphylaktischen Reaktionskörpers.

Durch Verimpfung des Serums von überempfindlichen Meerschweinchen konnte Otto, sowie Friedemann die Anaphylaxie auf normale Meerschweinchen passiv übertragen (passive Anaphylaxie); die Überempfindlichkeit tritt aber nicht sofort ein, sondern erst nach Ablauf von 24 Stunden; man muß zuerst das Serum der gegen Pferdeserum überempfindlichen Tiere und 24 Stunden nachher oder noch später das normale Pferdeserum einspritzen. Nach Otto erfolgt diese passive Überempfindlichkeit durch bestimmte im Blute der überempfindlichen Tiere vorhandene anaphylaktische Reaktionskörper. Die Anaphylaxie wird auch von der überempfindlichen Mutter auf die Jungen übertragen.

Das Wesen der Anaphylaxie ist durch die neueren eingehenden experimentellen Forschungen wesentlich geklärt worden. Jedenfalls

handelt es sich um Immunitätsvorgänge, da die Anaphylaxie spezifisch ist, erst nach einer gewissen Inkubationsfrist auftritt und sich passiv übertragen läßt. Die Anaphylaxie tritt nur bei parenteraler, insbesondere intravenöser Einverleibung des Serums auf, dagegen nicht bei Verfütterung. Im Verdauungskanal werden die Eiweißkörper des Serums abgebaut (S. 72) und wirken nicht mehr als Antigen. Auf das parenteral eingeführte Serum reagiert dagegen der Körper durch Erzeugung von Antikörpern. Bei der Verbindung des im Serum der anaphylaktischen Meerschweinchen vorhandenen Antikörpers mit dem korrespondierenden Antigen (Anaphylaktogen) in vitro tritt Komplementbindung ein (Friedberger). Wenn man ferner körperfremdes Eiweiß mit seinem spezifischen Immunserum in vitro vermengt, so entsteht ein Reaktionsprodukt, aus dem man durch Zusatz von Komplement das anaphylaktische Gift, das Anaphylatoxin, gewinnen kann. Das in vitro dargestellte Anaphylatoxin ruft dieselben Erscheinungen wie das im Körper gebildete Gift (Friedberger, Friedemann) hervor. Die Anaphylaxievergiftung im Körper würde demnach durch Verbindung von Antigen und Antikörper unter Mitwirkung des Komplements zustande kommen. Der Antikörper zusammen mit dem Komplement wirkt verdauend auf das neu eingeführte fremde Eiweiß, und die dabei entstehenden Abbauprodukte wirken stark giftig. Nach Untersuchungen von Biedl und Kraus hat das Anaphylatoxin eine Verwandtschaft mit den Spaltprodukten des Eiweißes; die gleichen Symptome können mit verschiedenen Eiweißabbauprodukten, z. B. Pepton, hervorgerufen werden. Exakt chemisch ausgedrückt entsteht Anaphylaxiegift durch parenterale Verdauung einer Eiweißart durch sein spezifisches Serum.

Nach Untersuchungen besonders von Friedberger, Doerr u. a. ist es sehr wahrscheinlich, daß die Anaphylaxie mit der Präzipitationsreaktion nahe verwandt ist. Das anaphylaktische Antigen wäre demnach mit der präzipitablen Snbstanz (Präzipitinogen) und der anaphylaktische Reaktionskörper mit dem Präzipitin identisch und die Reaktion erfolgt in der Weise, daß das Präzipitin des überempfindlich gewordenen Tieres mit dem zur Vorbehandlung benutzten Präzipitinogen unter Vermittlung des Komplements die Bildung von Giftstoffen bedingt, die den anaphylaktischen Chok hervorrufen. Es besteht ferner ein quantitatives Verhältnis zwischen Präzipitinmenge und toxischer Wirkung eines Serums.

Ein Anaphylaxiegift hatte Weichardt bereits 1901 dargestellt dadurch, daß Synzytialeiweiß aus der Plazenta mit einem gegen dieses Antigen spezifischen Serum zusammengebracht wurde. Dieses Synzytiotoxin war für Tiere sehr toxisch. Die eklamptischen Erscheinungen wären als Anaphylaxiesymptome aufzufassen. Auch der Heufieberanfall wurde von Weichardt als hervorgerufen durch Eiweißgifte charakterisiert, die aus Pollen durch ihr spezifisches Serum in Freiheit gesetzt werden. Wahrscheinlich sind auch die häufig beobachteten Idiosynkrasien des Menschen gegen Nahrungsmittel (Erdbeeren, Krebse u. a.) auch durch angeborene oder erworbene Anaphylaxie bedingt; es sind Antikörper vorhanden, die das Eiweiß des für den Empfindlichen schädlichen Stoffes rasch abbauen und giftige Stoffe erzeugen.

Die anaphylaktische Reaktion wurde von Uhlenhuth u. a. auch zu diagnostischen Zwecken verwendet, namentlich zur forensischen Eiweißuntersuchung (Blut, Fleisch u. a.). Man braucht hierzu nur geringe Mengen des zu untersuchenden Materials. Meerschweinchen wird eine geringe Menge einer Aufschwemmung der verdächtigen Stelle (Blutflecken) in die Bauchhöhle gespritzt und 2—3 Wochen danach eine kleine Menge der in Frage kommenden Eiweißart (Menschen- bzw. Tierserum) intravenös eingespritzt. Eintretender Chok gibt den Indikator. Die Reaktion ist in manchen Fällen brauchbar, so läßt sich Affen- und Mencheneiweiß differenzieren, doch ist nach Uhlenhuth meist die Präzipitation als einfacher und exakter vorzuziehen, für forensische Zwecke ist bis jetzt nur diese entscheidend. Dagegen ist die Reaktion in Fällen, wo die Präzipitinreaktion versagt, z. B. bei gekochtem Fleisch, von wissenschaftlichem Wert.

Auch das Bakterieneiweiß kann eine spezifische Überempfindlichkeit hervorrufen, wie zuerst Wolf-Eisner, dann Rosenau und Anderson, sowie Kraus und Doerr festgestellt haben. Meerschweinchen, die Bakterienfiltrate oder kleine Dosen von Bakterien einmal injiziert erhielten, waren drei Wochen darauf gegen die subkutane oder intravenöse Injektion großer Dosen stark überempfindlich, bekamen sofort nach der Injektion starke Dyspnöe und verendeten häufig nach 5—10 Minuten. Diese Bakterienanaphylaxie ist streng spezifisch, mit Typhusextrakten vorbehandelte Meerschweinchen reagieren nur auf die Reinjektion von Typhusextrakt, nicht auf die von Choleravibrionen und auch nicht von Paratyphusbazillen. Diese Bakterienanaphylaxie läßt sich gleichfalls passiv übertragen; ferner gelang es, durch wiederholte Injektionen einer auf 70° erhitzten Bakterienaufschwemmung zehn Tage hintereinander Bakterienanaphylaxie zu erzeugen. Friedberger konnte aus Bakterien ein für Meerschweinchen akut wirkendes



Gift, ein Bakterienanaphylatoxin herstellen dadurch, daß Bakterien 24 Stunden mit dem spezifischen Immunserum in Kontakt gelassen und dann die sorgfältig gewaschenen, von jedem Serumrest befreiten Bakterien mit frischem, normalem Meerschweinchenserum versetzt wurden; nach 24 Stunden ist das Normalmeerschweinchenserum so giftig geworden, daß es, in Dosen von 2—4 ccm intravenös eingespritzt, artgleiche Tiere akut unter dem Symptomenbild der Anaphylaxie tötet.

Praktisch wichtig ist die Erscheinung der Eiweißanaphylaxie beim Menschen. Bei der Anwendung der meist von Pferden gewonnenen Heilsera werden häufig als Nachwirkung des Serums Krankheitserscheinungen der verschiedensten Art, insbesondere Urtikaria, Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen, Ödeme, Drüsenschwellungen, meist mit Fieber verbunden, beobachtet. Diese Nebenwirkungen, von v. Pirquet und Schick als Serumkrankheit bezeichnet, treten bei der erstmaligen Injektion meist nach einer Inkubationszeit von 8—10 Tagen auf und verschwinden wieder in einigen Tagen; sie sind nicht dem Gehalt des Serums an spezifischen Schutzstoffen, sondern dem fremdartigen Serum als solchem zuzuschreiben, da sie auch bei Injektionen von normalem Pferdeserum beobachtet werden. Diese Serumkrankheit der Erstinjizierten scheint auf einer Idiosynkrasie oder angeborenen Serumanaphylaxie zu beruhen. Bei wiederholter Injektion von Serum treten diese Erscheinungen meist schneller, fast ohne jede Inkubation und auch stärker auf, aber nur dann, wenn eine gewisse Zeit zwischen der ersten und zweiten Injektion liegt; dieser Zustand der Überempfindlichkeit, der beschleunigten oder sofortigen Reaktionsfähigkeit nach v. Pirquet tritt etwa 10 Tage nach der ersten Injektion ein, und erreicht zwischen der 3. und 6. Woche seine Höhe. Wie bei der experimentellen Anaphylaxie genügen kleine Serummengen zum Entstehen der Erscheinungen. Unter Umständen können recht bedrohliche Zustände von Kollaps sofort nach der Injektion auftreten.

Die Serumkrankheit kommt zustande durch das beim Zusammentreffen von Serum und Antikörper erzeugte Gift. Bei einer wiederholten Injektion ist die Inkubationszeit kürzer, weil hier die Produktion der Antikörper schneller erfolgt. Die veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus bezeichnet v. Pirquet als Allergie. Die Anaphylaxie und die Immunität wären dann unter sich gleichwertige, jedoch in ihrem Effekt verschiedene Spezialfälle der Allergie. Nach v. Pirquet hat auch die anaphylaktische Reaktion den Zweck, einen Körper zu schützen; der Unterschied von der Immunität besteht jedoch darin,

daß hier der Mechanismus der Reaktion an sich schützt, nicht aber das Produkt. Je früher eine eingedrungene Schädlichkeit wieder entfernt wird, um so weniger Zeit hat sie, im befallenen Organismus Schädigungen zu setzen.

Beim Menschen wurden bis jetzt verhältnismäßig selten schwere Erscheinungen der Anaphylaxie beobachtet, selbst bei intravenösen Injektionen, vielleicht deshalb, weil meist die zweiten Serumeinspritzungen auf die ersten in kurzem Intervall folgen und noch in die Inkubationszeit (10 Tage) hineinfallen, und weil der Mensch im Verhältnis zu seinem Körpergewicht nur kleine Serummengen erhält. Ein 70 kg schwerer Mensch müßte etwa 450 ccm Serum auf einmal injiziert erhalten, wenn ein 300 g schweres Meerschweinchen 2 ccm intraperitoneal erhält. Die Versuche, das Serum ungefährlich zu machen, sind bis jetzt nicht einwandfrei gelungen. Abgelagertes Serum ist ungefährlicher als frisches; die im Handel befindlichen Sera sind stets mehrere Monate abgelagert. Ist nach längerem Zwischenraum eine wiederholte Injektion notwendig, so wird man hochwertiges Serum wegen der geringeren Menge verwenden und in der Regel subkutan, nicht intravenös injizieren. Jedenfalls sind beim Menschen die Reaktionserscheinungen ungefährlicher als bei Versuchstieren, und es liegt nach den seitherigen Erfahrungen kein Grund vor, trotz vorangegangener Seruminjektion auch in den späteren Stadien weiterhin Serum anzuwenden.

III. Schutzimpfung.

(Künstliche Immunisierung.)

Die künstliche Immunisierung kann in einer nicht spezifischen, künstlichen Steigerung der Resistenz bestehen, wodurch die verschiedenartigsten Krankheiten beeinflußt werden; weit wichtiger ist aber die spezifische Schutzimpfung gegenüber einer einzelnen bestimmten Infektionskrankheit.

A. Künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz.

Wie wir gesehen haben, beruht die natürliche Bakterienresistenz auf einer Reihe von Schutzeinrichtungen (Phagozyten, Alexine, Lysine, Opsonine, Tropine u. a.). Das normale Serum ist der Sammelplatz einer großen Anzahl dieser Antikörper. Da die Leukozyten primär oder sekundär bei der Resistenz eine Rolle spielen, hat man eine Vermehrung der natürlichen Resistenz bei Tieren dadurch herzustellen gesucht, daß man künstlich eine stärkere Leukozytose hervorruft. Durch Injektion von Spermin, Hefenuklein, Pilokarpin u. a. konnten Kaninchen vor einer gleichzeitigen Pneumokokkeninfektion geschützt werden. Auch die Injektion abgetöteter oder lebender nicht pathogener Bakterien wurde zur Resistenzerhöhung versucht. Emmerich benutzte Erysipelkokken mit Erfolg gegen Milzbrand, und es läßt sich so vielleicht die oft gemachte Beobachtung erklären, daß ein Erysipel andere schon bestehende Infektionskrankheiten zur Heilung oder Besserung bringen kann. Auch Milzbrandinfektionen werden bei Tieren mit andersartigen, nicht oder wenig pathogenen Bakterien (B. prodigiosus, B. pyocyaneus u. a.) günstig beeinflußt.

Durch Injektion verschiedener Substanzen (Nukleinsäure, Blutserum, Bouillon, Harn, Kochsalzlösung) läßt sich nach Issaeff bei Tieren ein vorübergehender nichtspezifischer Schutz gegen verschiedene Bakterien hervorrufen. Alle diese Substanzen zeigen die

gemeinsame Eigenschaft, eine lokale, im Peritoneum sich abspielende oder auch eine allgemeine Leukozytose zu erzeugen, die Resistenz nimmt in demselben Maßstab ab als die Zellreaktion des Organismus zur Norm zurückkehrt. Nach R. Pfeiffer beruht diese vermehrte Resistenz auf einem stärkeren, durch die Entzündung bedingten Zustrom von Körpersäften und somit von Schutzstoffen, und zwar von Ambozeptoren und Komplementen nach dem Peritoneum. Von dieser nichtspezifischen vorübergehenden Resistenzvermehrung ist die spezifische Immunität streng zu unterscheiden, welche sich durch das Vorhandensein der spezifisch bakteriziden Substanzen im Blut der immunisierten Tiere auszeichnet und noch nach 3—4 Monaten deutliche schützende Wirkungen zeigt. v. Mikulicz beobachtete auch einige Zeit nach der Infektion noch günstige Erfolge von intraperitonealen Injektionen solcher Stoffe, namentlich 2 proz. Nukleinsäure, und verwendete diese Lösung daher auch beim Menschen zur Resistenzvermehrung des Peritoneums bei Magen- und Darmperforationen mit günstigem Erfolg, ebenso bewährte sich die Auswaschung der Bauchhöhle mit physiol. Kochsalzlösung, von der ein Teil in der Bauchhöhle zurückbleibt.

Eine andere künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz kann man nach Fodor durch Änderung des Alkaleszenzgehaltes des Blutes hervorrufen. Künstlich alkalisierte Versuchstiere widerstanden einer Infektion mit Milzbrandbazillen energischer als nicht mit Alkali behandelte. Durch Darreichung von Alkalien, z. B. Natriumkarbonat, ließ sich die Alkaleszenz und damit die Resistenz des Organismus künstlich steigern. Kurt Müller beobachtete eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Ratten gegen Milzbrand bei subkutaner Zufuhr von Salz (Fleischextrakt).

Ferner kommen für die künstliche Steigerung der Resistenz solche Mittel in Betracht, welche eine stärkere Blutversorgung und Blutzufuhr einzelner Körperteile hervorrufen, wie die venöse Stauungshyperämie nach Bier. Wie Nötzel zeigte, widerstehen Kaninchen, bei denen man am Ohr oder an einer Extremität durch Umschnürung Stauungshyperämie erzeugt, nach Lösen der Ligatur einer Milzbrandimpfung im Bereich des abgeschnürten Gliedes. In dem Transsudat, das alle Gewebsmaschen reichlich erfüllt, sind die injizierten Milzbrandbazillen bereits nach 24 Stunden mikroskopisch und kulturell nicht mehr nachweisbar.

Endlich können natürlich alle Besserungen des allgemeinen körperlichen Zustandes eine Vermehrung der Resistenz herbeiführen. Wie wir gesehen haben, verringert sich die Resistenz durch allerlei schädliche Einflüsse wie Hunger, Blutentziehungen, künstlichen Diabetes, Störungen der Wärmeregulierung u. a. Durch alle Besserungen in hygienischer und sozialer Beziehung wird also auch die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten vermehrt werden. P. Th. Müller hat an Tieren den Einfluß von Alterationen des normalen Stoffwechselgetriebes auf die Produktion von Schutzstoffen untersucht und hierzu die Agglutinine benutzt. Da die Verhältnisse bei den anderen Schutzstoffen des Körpers ähnliche sind, so haben die Versuche wohl allgemeinere Geltung. Nahrungsentziehung beeinflußte die Produktion der Agglutinine sehr wesentlich, doch war dies nach der Art der Bakterien verschieden, bei den einen trat Vermehrung, bei anderen Verminderung ein. Phloridzin oder Alkohol rief stark verminderte, Injektion von zimtsaurem Natrium (Hetol) stark vermehrte Produktion von Agglutininen hervor, wahrscheinlich üben derartige leukozytoseerregenden Stoffe, wie die Zimtsäure einen Reiz auf die blutbereitenden Organe und damit auch auf die Produktion der in diesen Organen gebildeten Schutzstoffe aus. Nach Friedberger steigert einmalige Verabreichung von zwar berauschenden, aber noch nicht hochgradig toxisch wirkenden Alkoholdosen die Produktion, bei den chronisch vergifteten Tieren tritt dagegen Verminderung ein. Bei den Versuchen von C. Fraenkel zeigten sich die mit einer einmaligen Gabe von Alkohol versehenen Tiere um 5—10 mal widerstandsfähiger als die mit diesem Mittel dauernd behandelten. Auch durch kleine Aderlässe wird die Immunkörperproduktion gesteigert. Diese Beobachtungen geben vielleicht eine Erklärung für die oft festgestellte günstige Wirkung von dreisten Alkoholgaben und Aderlässen auf den Verlauf von gewissen Infektionskrankheiten des Menschen. Nach Trommsdorff begünstigen auch kurz dauernde Muskelanstrengungen die Antikörperbildung; überhaupt scheinen Schädigungen der verschiedensten Art in kleinen Dosen als ein Reiz zu der Produktion von Schutzstoffen zu wirken. So konnte Weichardt mittels eines spezifischen Antikenotoxins nachweisen, daß nach Injektion der verschiedensten Chemikalien, wie kolloidalem Palladium, Blausäure in geringen Dosen, Arsen, Phosphor u. a. im lebenden Organismus Kenotoxin abgespalten wird,

wonach Immunisierung gegen dasselbe eintritt, die sich in einer gesteigerten Leistungsfähigkeit nach den verschiedensten Richtungen hin zeigt: Protoplasmaaktivierung. Die natürliche Widerstandsfähigkeit läßt sich demnach durch die verschiedensten Mittel künstlich erhöhen.

Praktisch viel wichtiger als diese künstliche Resistenzsteigerung ist die spezifische Immunisierung gegenüber einer einzelnen Infektionskrankheit, die eigentliche Schutzimpfung.

B. Künstliche spezifische Immunisierung.

Nach Ehrlich unterscheiden wir 2 Hauptarten der künstlichen spezifischen Immunisierung, die aktive und die passive. Unter aktiver Immunisierung versteht man diejenige Veränderung im Organismus, die wir durch Einverleibung der Bakterien oder ihrer Produkte hervorrufen und die sich alsdann in der Produktion der spezifischen Schutzstoffe im Körper des Geimpften selbst kundgibt; die Immunisierung ist also eine mittelbare. Nach jeder Einverleibung macht der Organismus eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ist, und dabei erfolgt die Bildung der Schutzstoffe. Wo eine solche Reaktion nicht erfolgt, tritt auch kein sicherer Impfschutz ein, völlig ungiftiges Toxin erzeugt kein Antitoxin; bei ganz unempfindlichen Tieren bildet sich kein Antitoxin, es entsteht keine Reaktion der Körperzellen, weil diese nicht gegen die Giftstoffe anzukämpfen haben. Es handelt sich also um eine durch den Immunisierungsvorgang hervorgerufene Umstimmung gewisser Zellkomplexe des Tieres, welche alsdann die Schutzstoffe aktiv produzieren. Die erhöhte Zelltätigkeit wird ausgelöst durch Reize, wie sie von den einverleibten Krankheitserregern ausgehen. Da der Organismus selbst diese Stoffe bilden muß, so vergeht bis zum Eintritt der Immunität immer eine gewisse Zeit (5—10Tage), während der meist eine erhöhte Empfänglichkeit (negative Phase) besteht. Der aktive Impfschutz hält relativ lange Zeit, jedenfalls viele Monate an, da die gebildeten Schutzstoffe in den Gewebselementen haften und der Organismus die Bereitung seiner Schutzstoffe gelernt hat. Unter Umständen können die Schutzkörper aus dem Blut verschwinden, ohne daß die Tiere ihre Schutzkraft verlieren. Nach Kolle können wir diesen Zustand, der nach Ablauf des spezifischen Reizes zurückbleibt, erklären als eine erworbene, latente Fähigkeit gewisser Zellen, auf

den spezifischen kleinsten Reiz sofort in maximaler Weise spezifisch zu reagieren, viel stärker, als es der normale Organismus imstande ist. Ein Organismus, der einmal unter dem Einfluß eines Infektionsstoffes gestanden und auf diesen spezifisch reagiert hat, sezerniert bei einer erneuten Infektion sehr viel rascher und schon auf viel geringere Quantitäten des Infektionsstoffes hin die spezifischen Stoffe. Dies zeigt folgender Versuch von v. Wassermann und Cole. Kaninchen, welche früher mit lebenden Typhusbazillen vorbehandelt waren, wurden längere Zeit völlig in Ruhe gelassen, bis die Agglutinine wieder völlig aus dem Blute verschwunden waren. Wurde diesen Tieren nunmehr eine Dosis Typhuskultur, die bei normalen, nicht vorbehandelten Tieren keine Veränderung im Serum hervorrief ($^1/_{400}$ Öse), injiziert, so trat eine sehr rasche und starke Produktion von Agglutininen auf. Ähnliche Beobachtungen hatte auch v. Dungern mit Präzipitinen gemacht; bei Kaninchen, die mit Majaplasma früher vorbehandelt waren, aber keine Präzipitine im Serum mehr enthielten, erschienen bei erneuter Immunisierung die Präzipitine im Serum viel rascher und reichlicher als bei nicht vorbehandelten. Das immunisierte Tier zeigt also große Empfindlichkeit, und die Organe haben nach Überstehen einer Infektion die Fähigkeit beibehalten, bei neu eintretender Infektionsgefahr diese Stoffe viel leichter abzugeben als vorher. Die Körperzellen haben also eine gesteigerte spezifische Erregbarkeit auf den „toxischen Reiz" und eine vermehrte Bindungsfähigkeit erworben. Eine derartige rasche Produktion von Schutzstoffen läßt sich bei immunisierten Tieren auch durch nicht spezifische Reize, z. B. Einspritzung von Hetol (Dieudonné), kurz dauernde intensive Erhitzung, Biersche Stauung (v. Leube) erzielen. Auch bei der aktiven Immunisierung von Menschen wurden derartige Beobachtungen von Shiga gemacht. Während 0,5 ccm eines Typhusimpfstoffes bei normalen Menschen in 8 Tagen nur geringe Agglutininmengen (1:80) im Serum erzeugten, erreichte das Serum von Shiga, welcher 12 Jahre zuvor Typhus durchgemacht hatte, durch die Injektion von 0,25 ccm, also der Hälfte des Impfstoffes, in 8 Tagen eine Agglutinationstiter von 1:640; ebenso war der Unterschied in der Höhe der bakteriolytischen Substanzen.

Die Methode der aktiven Immunisierung wird auch bei bereits bestehenden Krankheiten angewendet, um dem erkrankten Organis-

mus erhöhte spezifische Schutzstoffe gegenüber den eingedrungenen Infektionserregern zu verschaffen. Auf diesem Prinzip der Vakzine- oder Bakteriotherapie beruht die Tollwutimpfung, die Behandlung der Tuberkulösen mit Tuberkulin und die von Wright eingeführte Vakzinebehandlung von Infektionen mit Staphylokokken und anderen Bakterien.

Unter passiver Immunisierung verstehen wir die Immunisierung mit dem Blutserum eines vorher aktiv immunisierten Tieres, z. B. Diphtherieserum. Der Schutz tritt sofort nach der Serumeinspritzung ein, ohne krankmachend zu wirken, da die Schutzstoffe fertig gebildet einverleibt werden. Die Immunität ist eine unmittelbare. In der Praxis wird die passive Schutzimpfung angewendet, um ein Individuum gegen eine sofort drohende Infektionsgefahr zu schützen, z. B. bei Diphtherie in Schulen oder Familien; wenn aber der Schutz ein länger dauernder sein soll, ist aktive Immunisierung nötig. Solange nämlich das Serum in dem Blute des damit geimpften Organismus kreist, ist derselbe geschützt (hämatogene Immunität); sobald aber die im Serum enthaltenen Schutzstoffe ausgeschieden sind, verschwindet auch die Immunität. Der Schutz dauert daher im Gegensatz zur aktiven Immunisierung nur relativ kurze Zeit. Bei der Verwendung von Blutserum anderer Tierarten (Pferdeserum beim Menschen) ist der Schutz ein ganz kurzer (10 bis 14 Tage), da dabei dem Körper fremdartige Substanzen zugeführt werden, die bald wieder ausgeschieden oder auch im Körper gebunden werden. Dagegen ist die Schutzwirkung bei Verwendung von Serum von Individuen derselben Art (z. B. von Pferden gewonnenes Tetanusserum bei Pferden) eine beträchtlich längere, aber immerhin noch kürzer als bei der aktiven Immunisierung.

Neben diesen beiden Arten der Immunität müssen wir nach Wassermann noch als dritte Art die histogene oder lokale Gewebsimmunität unterscheiden. Diese beruht darauf, daß das Gewebe, welches längere Zeit der Sitz von Infektionserregern war, durch die Lebenstätigkeit der dort eine Zeitlang angesiedelt gewesenen Bakterien oder deren Stoffe eine derartige Umstimmung erfährt, daß es nun für diese Bakterien unempfänglich und unangreifbar wird; so ist das Darmepithel eines Menschen, das vorher für Typhusbazillen empfänglich war, d. h. ihr Eindringen gestattete, nach dem Ablauf der typhösen Infektion so verändert, daß die Bazillen nicht mehr durch das Epithel eindringen, sondern nur im

Darmlumen schmarotzend vegetieren. Ein solcher Mensch ist also dadurch gegenüber dem Typhus immun geworden, weil er über eine lokale Immunität derjenigen Gewebsbestandteile verfügt, welche die Eingangspforte für die Typhusinfektion bilden. Ob es sich dabei um eine lokale Antikörperbildung oder eine Umstimmung der Zellen handelt, läßt sich noch nicht sagen.

Auch bei der spezifischen Immunisierung, sowohl der aktiven wie der passiven, müssen wir eine Immunität gegen die Toxine (Giftimmunität) oder gegen die Bakterien selbst (Bakterienimmunität) unterscheiden. Im ersteren Falle sind die mit Gift vorbehandelten Tiere für eine gewisse Zeit gegen die Gifte geschützt, aber nicht gegen die das Gift produzierenden Bakterien (Diphtherie- und Tetanusbazillen); ein Mensch, der gegen Diphtherie immun ist, bleibt, wenn er von neuem mit Diphtheriebazillen infiziert wird, gesund, trotzdem in seiner Mundhöhle Diphtheriebazillen vorhanden sind und hier ihr Gift produzieren, da dieses Gift in seinem Körper durch die im Blute vorhandenen Antitoxine unschädlich gemacht wird. Die künstliche Bakterienimmunität (Cholera, Typhus) ist dagegen gegen die Bakterienkörper gerichtet, die Bakterien werden durch die im bakteriziden Serum enthaltenen Lysine aufgelöst und zerstört. Bei dieser Auflösung der Bakterienzelle kann aber das im Zelleib enthaltene Toxin frei werden und so den Körper vergiften, so daß der Organismus zugrunde geht, trotzdem oder vielmehr weil bakterizides Serum eingespritzt wurde. Gegen eine derartige Vergiftung mit Bakterienzellgiften ist aber der Organismus machtlos. Das Ideal einer Immunisierung wird also immer sein, wenn das Serum neben der bakteriziden Wirkung auch eine antitoxische besitzt, also die Bakterienleiber zerstören und die dabei frei werdenden Gifte gleichzeitig unwirksam machen könnte. Neuerdings ist auch gegen Cholera und Typhus ein antitoxisches Serum hergestellt worden.

Der Zustand der erworbenen Immunität, der aktiven wie der passiven, äußert sich meist nur nach ganz bestimmter Richtung und gegenüber einem wohl charakterisierten Infektionsmodus. Tiere, die durch langdauernde Vorbehandlung einen sehr hochgradigen Impfschutz erlangt haben, sind damit nun etwa keineswegs unter allen Umständen unempfänglich geworden, sie können vielmehr bei veränderter Einverleibung des Krankheitsstoffes durch relativ geringe Virusmengen, ebenso wie normale Tiere, getötet werden. So sind

tetanusimmune Kaninchen zwar gegen die subkutane Infektion mit virulentem Materiale sicher geschützt, gehen aber dennoch bei direkter intrazerebraler Verimpfung des Infektionsstoffes leicht an Tetanus zugrunde (Roux und Borrel). Der künstliche Impfschutz ist also häufig nur regionär, so daß die Immunisierung gegenüber einer intravenösen oder stomachalen Infektion erhebliche Schwierigkeiten bereitet. So kann bei der Choleraimmunität der Meerschweinchen selbst eine ungewöhnlich starke aktive Immunität wenig gegen eine Darminfektion ausrichten; das Pasteursche Impfverfahren gegen Milzbrand bietet einen ziemlich sicheren Schutz gegen die kutane Milzbrandinfektion, läßt aber beim Fütterungsmilzbrand, gegenüber der Sporeninfektion vom Darmkanal aus, oft im Stich. Für die Schutzimpfungen bei Krankheiten, deren Eintrittspforte und Sitz der Darmtraktus ist, wie Typhus, Cholera und Ruhr wäre daher vielleicht statt der seither angewendeten subkutanen Injektion der Impfstoffe eine Immunisierung per os vorteilhafter, um so einen lokalen Schutz, möglicherweise ohne jede Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens zu erzielen. Loeffler konnte Mäuse nach Vorbehandlung ihres Darmes durch Verfütterung abgetöteter Mäusetyphuskulturen gegen die Einführung großer Mengen virulenter Mäusetyphusbazillen schützen. Calmette immunisierte, von dem Gedanken ausgehend, daß die Eingangspforte der Tuberkulose hauptsächlich der Darm ist, Kälber durch Verfütterung abgetöteter Tuberkelbazillen gegen eine spätere Einverleibung von virulenten Perlsuchtbazillen.

Für die spezifische Immunisierung gibt es eine große Reihe von Methoden, die sich folgendermaßen einteilen lassen:

I. Aktive Immunisierung.

1. Schutzimpfung mit lebenden vollvirulenten Krankheitserregern.
2. Schutzimpfung mit künstlich abgeschwächten lebenden Krankheitserregern.
3. Schutzimpfung mit abgetöteten Krankheitserregern.
4. Schutzimpfung mit Bakterienextrakten.
5. Schutzimpfung mit Stoffwechselprodukten (Toxinen) der spezifischen Bakterien.

II. Passive Immunisierung.

Immunisierung durch Übertragung von Serum hochimmunisierter Tiere.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisierung (Simultanimmunisierung).

Die verschiedenen aktiven Immunisierungsmethoden sind keineswegs gleichwertig; die Methode ist die beste, welche gefahrlos, einfach und dabei sicher in der Wirkung ist. Dies wird um so vollkommener erreicht, je genauer man den Impfstoff dosieren kann. Am wenigsten steht dies in unserer Macht bei Anwendung der lebenden Infektionserreger, weil wir ihre Wachstumsverhältnisse nie vollständig sicher beherrschen können, besser gelingt es bei den abgeschwächten lebenden und bei den abgetöteten Bakterien, am besten bei den Bakterienextrakten und namentlich den Stoffwechselprodukten, die als lösliche chemische Stoffe sich leicht und genau dosieren lassen.

I. Aktive Immunisierung.

1. Schutzimpfung mit lebenden Krankheitserregern.

Schon seit Jahrhunderten hatte man bei den Pocken einen künstlichen Impfschutz dadurch erreicht, daß man den Bläscheninhalt von leichten Fällen in angetrocknetem Zustand durch Einreiben oder Einimpfen auf Gesunde übertrug, wobei die Erkrankung in der Regel leicht verlief, doch kamen auch Todesfälle vor. Diese Methode der Variolation wurde von der Lady Wortley Montague, der Gattin des englischen Gesandten in Konstantinopel, im Jahre 1721 nach England verpflanzt und gewann dort, sowie bald auch in Deutschland und anderen Ländern zahlreiche Anhänger. Das Verfahren verlieh Impfschutz, doch war es nicht ungefährlich; die Verbreitung der Blattern wurde sogar befördert, da jeder Geimpfte eine gefährliche Ansteckungsquelle für seine Umgebung bildete. Das Verfahren wurde daher wieder verlassen, allerdings erst ganz seit dem Bekanntwerden der Jennerschen Vakzination.

Später ist mit noch weniger günstigem Erfolge die kutane Impfung des Syphiliskontagiums — Syphilisation — versucht worden.

Die manchmal beobachtete günstigere Wirkung dieser künstlichen Einimpfungen gegenüber der natürlichen Ansteckung erklärt sich dadurch, daß die Krankheitserreger an der gewählten Impfstelle ungünstigere Wucherungsverhältnisse finden als auf den gewöhnlich betroffenen Schleimhäuten, und daß dadurch dem Körper besser Gelegenheit gegeben ist, sich durch Bildung von Schutzstoffen gegen die Krankheitserreger zu wehren.

Weit besseren Erfolg hat man bei solchen Krankheitserregern zu erwarten, die subkutan überhaupt nicht wuchern und von da keine Allgemeininfektion des Körpers zuwege bringen, wie bei Cholerabakterien. Der erste, der sich mit solchen Immunisierungsversuchen beschäftigte, war der Spanier Ferran, und er hat das Verdienst, zuerst die Immunisierungsmöglichkeit bei Cholera nachgewiesen zu haben. Ferran hatte Meerschweinchen mit Kulturen behandelt, welche aus Choleraentleerungen stammten und in Bouillon gewachsen waren. Erholten sich die Tiere von dem Eingriff der Injektionen, so widerstanden sie bald darauf selbst tödlichen Dosen der lebenden Cholerakulturen. Beim Menschen wurden zunächst 8 Tropfen einer mit Galle versetzten Cholerabouillonkultur injiziert; nach 6—8 Tagen 0,5 ccm und nach weiteren 8 Tagen ebensoviel; hierbei zeigte sich, daß die subkutane Einführung der Choleravibrionen niemals zu spezifischen Krankheitserscheinungen führt; es traten nur leichte vorübergehende Krankheitserscheinungen (Fieber, Mattigkeit, lokale Entzündung an der Injektionsstelle) auf. Die Cholerabakterien gehen im Unterhautzellgewebe des Körpers zugrunde, ohne eine Infektion des Körpers herbeizuführen. Die Impfung wurde an 25000 Menschen ausgeführt; das Resultat ließ sich aber nicht übersehen, da keine richtige Statistik angelegt wurde. Ausgedehnte Impfungen mit lebenden Cholerabakterien wurden von Haffkine in Indien durchgeführt. Unter dem Einfluß der Einverleibung von lebenden Cholerakulturen kommt es zur Bildung der Bakteriolysine und Agglutinine; die Untersuchung des Blutserums solcher geimpfter Personen ergibt das Vorhandensein derselben Schutzstoffe wie im Serum von Menschen, die die betreffende Krankheit durchgemacht haben. Da aber die gleiche Wirkung von R. Pfeiffer und Kolle auch nach der Einimpfung frisch abgetöteter Kulturen beobachtet wurde, nimmt man in der Praxis jetzt gewöhnlich abgetötetes Material oder läßt wenigstens eine solche Impfung der Verwendung von lebender Kultur vorangehen.

Hierher gehört auch die in der Praxis verwendete Schutzimpfung gegen die Lungenseuche des Rindes. Die Impfung erfolgt durch subkutane Injektion von Lymphe oder Gewebssaft aus der Lunge eines soeben getöteten lungenseuchekranken Rindes am Schwanzende der Tiere. In dem straffen Bindegewebe dieser Impfstelle sind anscheinend schlechtere Wucherungsbedingungen für den Erreger gegeben als an anderen Stellen, und es kann daher hier

zur zeitigen Bildung von Schutzkörpern kommen; derartig behandelte Tiere bekommen starke, 1—2 Jahre anhaltende Immunität. Doch ist die Wirkung bei dem ungleichmäßigen zur Verfügung stehenden Impfstoffe nicht immer sicher, außerdem besteht die Gefahr der Verbreitung durch die geimpften Tiere. Nachdem es Nocard und Roux gelungen war, die Erreger der Lungenseuche zu züchten, werden auch Reinkulturen dieses Bakteriums zur Impfung verwendet; damit hat man den Vorteil, daß das Impfmaterial leicht in großen Mengen und ohne Verunreinigung gewonnen werden kann.

Von P. H. Roemer wurden neuerdings Versuche über eine künstliche Immunität gegen Tuberkulose bei Meerschweinchen und Schafen angestellt. Schon R. Koch hatte beobachtet, daß ein tuberkulöses Meerschweinchen auf eine erneute Infektion mit Tuberkelbazillen anders reagiert als ein normales Tier; an der Impfstelle tritt bei solcher Reinfektion eine sofortige lebhafte Reaktion ein, die schließlich zu einer lokalen Nekrose mit nachfolgender vollständiger Ausheilung führte. P. H. Roemer fand, daß die durch eine künstliche subkutane Infektion schwach tuberkulös infizierten Meerschweinchen und Schafe eine erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen eine nachfolgende kutane Infektion mit virulenten Rindertuberkelbazillen zeigten. Die Immunität war bei den meisten Tieren eine absolute. Eine schwache Tuberkuloseinfektion verleiht demnach Schutz gegen eine spätere Reinfektion; auch für den Menschen trifft dies nach Roemer höchstwahrscheinlich zu.

Die Schutzimpfung gegen Rinderpest nach R. Koch mit der Galle von an Rinderpest gestorbenen Tieren ist eine aktive Immunisierung mit lebenden Infektionserregern, da in der Galle dieser Tiere virulente Infektionserreger enthalten sind. Ferner gehört hierher die Schutzimpfung gegen Texasfieber, dessen Erreger eine Protozoenart, das Pirosoma bigeminum, ist. Nach Kolle wird zur Schutzimpfung das Blut von Tieren entnommen, welche einen Anfall der Krankheit überstanden haben. Bei dem Küstenfieber der Rinder, einer der verheerendsten Viehseuchen Südafrikas, das eine dem Texasfieber ähnliche Blutkrankheit darstellt, ist von R. Koch eine auf ähnlichen Prinzipien beruhende Schutzimpfung empfohlen worden. Von der Krankheit genesene Tiere besitzen Immunität und behalten diese dauernd, solange sie in verseuchten Gegenden bleiben. Solche „gesalzene“ Tiere beherbergen die Parasiten in ihrem Blut

und sind daher eine ständige Infektionsquelle für gesunde Tiere. Durch mehrmalige Injektion von Blut kranker Tiere kann man bei gesunden eine milde Form der Krankheit hervorrufen, die eine Immunität gegen die natürliche Infektion verleiht.

Auch beim Krebs wurden neuerdings von Ehrlich, Jensen, Bashford Immunisierungsversuche gemacht; Mäuse, die mit avirulentem Krebsmaterial geimpft waren, zeigten sich bei der Nachimpfung mit vollvirulentem Material immun; diese Immunität tritt rasch, schon nach 7—14 Tagen ein und hält wochen- und monatelang an. Eine ähnliche Schutzwirkung läßt sich auch durch Verimpfung von embryonalen Zellen, ferner von normalem Gewebe erzielen, so daß es sich vielleicht mehr um eine allgemeine, als um eine spezifische Schutzwirkung handelt. Nach Ehrlich wirkt die Immunität gegen Karzinom auch gegenüber Sarkom und Chondrom und umgekehrt (Panimmunität).

2. Schutzimpfung mit künstlich abgeschwächten lebenden Krankheitserregern.

Eine Reihe dieser Methoden verdanken wir Pasteur, welcher offenbar von der Jennerschen Entdeckung der künstlichen Erzeugung von Immunität gegen Blattern ausgehend zum ersten Male Schutzimpfungsversuche mit künstlich abgeschwächten Bakterien machte; nach Pasteur werden derartige abgeschwächte lebende Infektionsstoffe als Vakzins bezeichnet.

Die Abschwächung kann durch folgende Mittel erfolgen:

a) Durch hohe Temperaturen, wodurch die Bakterien an Virulenz einbüßen (Milzbrand, Rauschbrand, Pest).

b) Mittels der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere (Schutzpockenimpfung durch Kuhpocken, Schweinerotlaufbazillen durch den Kaninchenkörper, Rindertuberkulose).

c) Durch Eintrocknung (Wutimpfung).

d) Durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure, Kaliumbichromat zu Milzbrandkulturen, Glyzerin).

e) Durch eine Reihe physikalischer Einwirkungen (Sonnenlicht, hoher Luftdruck, Elektrizität u. a.).

Praktisch verwendet werden nur die drei ersten Methoden.

a) Abschwächung durch hohe Temperaturen.

Milzbrand. Toussaint war der erste, welcher (1880) Schutzimpfungen gegen Milzbrand dadurch ausführte, daß er defibriniertes Milzbrandblut 10—15 Minuten lang auf 55° C erwärmte und es dann unmittelbar als Impfstoff benutzte. Pasteur stellte einen Impfstoff durch Züchtung der Milzbrandbazillen bei hoher Temperatur (42—43°) her, wodurch eine Abschwächung der Virulenz dieser Bazillen erfolgt und zwar um so stärker, je länger die Bazillen bei dieser Temperatur gehalten werden. Die Schutzimpfung wird dann mit den 24 Tage bei 42,5° gehaltenen Kulturen (I. Vakzin) begonnen und 10—14 Tage darauf mit den 12 Tage bei dieser Temperatur gezüchteten (II. Vakzin) fortgesetzt und vollendet. Der erste Vakzin tötet Mäuse, aber nicht mehr regelmäßig Meerschweinchen, der zweite tötet Meerschweinchen, aber nicht sicher Kaninchen. Die Immunität der Tiere entwickelt sich im Anschluß an die Impfung etwa in 15 Tagen. Der Impfschutz dauert meist 1 Jahr, weshalb die Impfung alljährlich wiederholt werden muß. Die Milzbrandimpfung wurde in sehr großem Maßstabe an Rindern und Schafen ausgeführt; die Impfverluste sind mäßig (bei Rindern etwa 1 ‰), doch kommen manchmal auch beträchtliche Verluste vor. Die Impfung wird daher hauptsächlich bei Rindern und in besonders gefährdeten Gegenden (Milzbranddistrikten) vorgenommen.

Rauschbrand. Arloing, Cornevin und Thomas erhitzten zu Schutzimpfungszwecken das getrocknete und pulverisierte Muskelgewebe der an Rauschbrand eingegangenen Tiere 6 Stunden lang teils auf 103° C, teils auf 90°, wodurch das ursprünglich sehr infektiöse Material verschieden stark abgeschwächt wird. Ähnlich wie bei dem Pasteurschen Verfahren erfolgt auch hier die Impfung erst mit dem schwächeren, dann mit dem stärkeren Vakzin. Nach dieser Methode wurden zahlreiche Impfungen mit gutem Erfolge gemacht, und zweifellos wird dadurch die Mortalitätsziffer des Rauschbrandes ganz erheblich herabgesetzt; in dem Zeitraum von 1884—1896 betrug die Sterblichkeitsziffer bei 400000 geimpften Tieren nur 1 pro Mille. Kitt benutzte als Impfstoff getrocknetes Rauschbrandfleisch, das 5—6 Stunden in strömendem Wasserdampf erhitzt ist. In kleinen Dosen eingeimpft verursacht es leicht febrile und immunisierende Reaktion. Die Impfungen ergaben größtenteils zufriedenstellende Resultate. Ferner wurde von Kitt, sowie von

Leclainche und Vallée gezeigt, daß auch mit auf 70° erhitzten Reinkulturen der Rauschbrandbazillen eine erfolgreiche Impfung möglich ist. Man kann die Tiere mit vollvirulentem Material nachimpfen, ohne daß eine Erkrankung eintritt.

Pest. Nach Kolle und Strong läßt sich die Virulenz der Pestbazillen durch zwei bis dreimonatliche Züchtung in Bouillon mit 0,5—5 % Alkoholzusatz bei einer Temperatur von 41—43° C um das Tausendfache herabdrücken, so daß selbst eine bis zwei ganze Agarkulturen Meerschweinchen nicht mehr töten. Nachdem die Unschädlichkeit dieser Kultur an Affen geprüft war, wurden in Manila Impfungen mit einer ganzen Agarkultur an Menschen ausgeführt, ohne daß Schädigungen dabei beobachtet wurden; die Reaktionen waren verhältnismäßig gering.

b) Abschwächung mittels der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere.

Dieses Prinzip ist in der empirisch gefundenen Jennerschen Schutzpockenimpfung verwertet, und Pasteur übertrug dasselbe in genialer Weise auf den Schweinerotlauf der Tiere.

Schon lange hatte man beobachtet, daß das Überstehen der Kuhpocken dieselbe Schutzkraft gegen die menschlichen Pocken gewährt, wie das der letzteren selbst. Im Jahre 1798 veröffentlichte der englische Arzt Edward Jenner diese von ihm näher erforschte, in seiner Heimat, der Grafschaft Gloucester, beim Volke schon lange bekannte Tatsache. Jenner wies ferner nach, daß die Kuhpocken, die Vakzine, auch von einem Menschen auf den anderen immer wieder mit demselben Erfolge künstlich übertragen werden können, daß also dieser humanisierte Impfstoff die gleiche Schutzwirkung hat wie der vom Tiere stammende Impfstoff. Experimentell wurde in der neueren Zeit einwandsfrei der Nachweis geführt, daß das Kontagium der Menschenpocken, auf Kälber übertragen, bei diesen typische Kuhpocken hervorruft, deren Rückübertragung auf den Menchen nur lokale Impfpusteln bewirkt, aber Schutz gegen das Pockenkontagium verleiht. Es handelt sich also um eine Abschwächung der Variola des Menschen im Körper des Kalbes, aus der Variola wird die Vakzine. Die Abschwächung erfolgt dadurch, daß man das Virus erst mehrmalige Passagen durch das Kalb machen läßt, ehe man es auf Menchen überimpft; dadurch ist verhindert, daß die Vakzine ihre alte Virulenz wieder erreicht, was bis

jetzt auch noch nie beobachtet wurde; der Impfstoff behält seine abgeschwächte Virulenz unverändert bei. Jenners Beobachtungen fanden bald Bestätigung, so daß diese Impfmethode überall Eingang fand. Erst später zeigte sich, daß die durch die Impfung erworbene Schutzkraft allmählich abnimmt und daher, wenn der Körper dauernd vor der Blatternkrankheit bewahrt bleiben soll, durch Wiederholung des Verfahrens (Revakzination) erneuert werden muß. Durchschnittlich dauert der Schutz nach einer jedesmaligen Impfung etwa 10 Jahre. An Stelle der humanisierten Lymphe wird jetzt fast allgemein die animale Lymphe, die von Kälbern gewonnen wird, verwendet, Impfschädigungen kommen daher kaum mehr vor. Die günstige Wirkung der Schutzpockenimpfung, der Vakzination, geht zunächst auf das bestimmteste hervor aus den von Jenner und seinen Zeitgenossen in mehreren Tausenden von Fällen vorgenommenen Experimenten mit nachfolgender Variolation der geimpften Individuen, ferner ergibt sich dieselbe in schlagender Weise aus den statistischen Zusammenstellungen aller Länder. Dabei zeigt sich ausnahmslos, daß in den Ländern und Städten ohne Impfzwang die frühere Pockenmortalität sich bis in die neueste Zeit erhalten hat, während sie in angrenzenden Ländern und Städten mit Impfzwang enorm reduziert oder vollkommen verschwunden ist. So starben seit 1875 jährlich an Pocken

in Deutschland	1	Person	(Impfung und Wiederimpfung)
„ Frankreich	90	Personen	(einmalige Impfung)
„ Österreich	99	„	(einmalige Impfung)
„ Belgien	100	„	(einmalige Impfung)
„ Rußland	4632	„	(kein Impfzwang).

Während des Feldzuges 1870—71 starben von den französischen Soldaten rund 25000, von den Deutschen nur 250 an Pocken. Die Schutzpockenimpfung ist ein beweiskräftiges Beispiel, daß durch ein zielbewußt durchgeführtes Schutzimpfungsverfahren allein eine Seuche wesentlich eingedämmt und in zivilisierten Ländern sogar ausgerottet werden kann.

Schweinerotlauf. Pasteur hatte beobachtet, daß Schweinerotlaufbazillen, die durch den Kaninchenkörper hindurchgehen, abgeschwächt werden, daß dagegen nach der Passage durch Tauben eine Steigerung der Virulenz eintritt. Die Schweine wurden daher zuerst mit dem schwächeren Vakzin des Kaninchenrotlaufs (Vakzin I)

und 12 Tage später mit dem stärkeren des Taubenrotlaufs (Vakzin II) subkutan geimpft, und die Tiere zeigten sich dann als immun. Versuche in der Praxis haben ergeben, daß die Impfung zwar eine beträchtliche Immunität verleiht, daß aber die Gefahren dabei nicht unbedeutend sind, so daß eine gesetzliche Einführung in Deutschland nicht durchgeführt wurde. In Ungarn hat dagegen das Verfahren viel Verbreitung gefunden und gewinnt noch immer mehr Anhänger; die Impfverluste waren hier gering (noch nicht 1%). Da bei dieser Methode lebende, wenn auch abgeschwächte Kulturen verwendet werden, so ist die Gefahr einer Verbreitung des Rotlaufs in sonst rotlauffreie Gegenden vorhanden; man hat daher diese Impfung durch das ungefährlichere Lorenzsche Verfahren ersetzt.

Hierher gehören auch die Immunisierungsversuche gegen Rindertuberkulose durch Injektion lebender menschlicher Tuberkuloseknlturen. v. Behring versuchte zuerst nach dem Jennerschen Prinzip Rinder mit den für sie wenig virulenten Tuberkelbazillen vom Typus humanus gegen den Typus bovinus zu immunisieren. R. Koch, Schütz und Neufeld immunisierten nach demselben Prinzip Rinder und Kälber durch intravenöse Injektion lebender abgeschwächter menschlicher Tuberkelbazillen gegen die tödliche Dosis virulenter Perlsucht, mit abgetöteten gelang es nicht. Der von v. Behring zur Schutzimpfung der Kälber verwendete Impfstoff Bovovakzin besteht aus lebenden getrockneten Tuberkelbazillen in Pulverform. Die Impfung wird nur bei ganz jungen Kälbern im Alter von 2—12 Wochen ausgeführt. Diese Impfmethode, Jennerisation, wie sie v. Behring nennt, wurde in der Praxis teilweise mit Erfolg angewendet. Von den Höchster Farbwerken wird ein ähnlicher Impfstoff nach Koch-Schütz, Tauruman, in den Handel gebracht. Bei experimentellen Nachprüfungen von verschiedenen Seiten zeigte sich, daß nach der Impfung wohl eine Zeitlang eine erhöhte Widerstandskraft der Rinder gegenüber einer künstlichen Infektion besteht, die aber nicht von langer Dauer und nach einem Jahr erloschen ist; außerdem wurde beobachtet, daß die einverleibten menschlichen Tuberkelbazillen bis zu 3 Jahren lebensfähig im Körper erhalten und bei Kühen sogar mit der Milch ausgeschieden werden können, ohne daß das Euter auffällige Veränderungen zeigt; dasselbe ist bei Tauruman der Fall. Jedenfalls empfiehlt es sich, nur Kälber in den ersten Lebensmonaten zu impfen.

Auch bei der durch Trypanosomen hervorgerufenen Tsetse-Krankheit wurde eine Schutzimpfung versucht. Die vom Rinde stammenden Tsetseparasiten haben nach R. Koch, nachdem sie eine Anzahl von Passagen durch den Hund durchgemacht haben, bei Rückübertragung auf Rinder nicht die schwere, zum Tode führende Trypanosomenerkrankung zur Folge, sondern nur eine leichte Erkrankung, und man kann mit solchen abgeschwächten Parasiten Tiere gegen vollvirulentes Material schützen, doch hat sich das Verfahren in der Praxis nicht bewährt.

c) Abschwächung durch Eintrocknung.

Die ersten derartigen Versuche machte Pasteur bei der Hühnercholera; durch Impfung mit älteren, 3—10 Monate der Luft ausgesetzten und dadurch abgeschwächten Bouillonkulturen der Hühnercholerabakterien gelang es, Hühner gegen eine Infektion mit vollvirulenter Hühnercholera unempfänglich zu machen. In der Praxis zeigte sich aber das Verfahren nicht brauchbar, da es zu unsicher war und wie bei Milzbrand und Schweinerotlauf die Gefahr besteht, daß bei der Passage durch die Hühner die abgeschwächten Bazillen wieder virulent werden und nicht geimpfte Tiere infizieren.

Weit wichtigere Verwendung hat diese Methode bei der gleichfalls von Pasteur entdeckten und im Jahre 1885 zum erstenmal beim Menschen ausgeführten Tollwutimpfung ergeben. Da das Verfahren nur bei bereits gebissenen Personen zur Anwendung gelangt, so hat es den Charakter eines Heilverfahrens, doch handelt es sich im Prinzip um eine aktive Immunisierung. Die Wirksamkeit der Impfung während der Inkubationszeit ist durch die lange Inkubationsdauer der Tollwut bedingt; bei Krankheiten mit raschem Verlauf, wie bei den Pocken, verhindert die Impfung während dieser Periode den Ausbruch der Krankheit nicht. Die Tollwut läßt sich auf Tiere durch Einbringen von Nervensubstanz eines wütenden Tieres unter die Dura mater übertragen. Kaninchen, die mit Gehirn eines der Wut erlegenen Hundes (Virus der Straßenwut) geimpft werden, erkranken und sterben meist im Lauf der 3. Woche an Wut. Durch fortgesetzte Kaninchenpassage mittels subduraler Impfung wird die Inkubationszeit immer kürzer und sinkt bis auf 6 Tage (Virus fixe). Das Tollwutvakzin wird aus dem Rückenmark von Kaninchen gewonnen, welche der Impfung mit Virus fixe erlegen sind. Das die

ausgesprochenen Wutsymptome zeigende oder in Agonie befindliche Kaninchen wird getötet und das Rückenmark aus der Wirbelsäule herausgenommen; dann wird das Rückenmark in einem Gefäß, dessen Boden mit Stückchen von Ätzkali bedeckt ist, getrocknet. Durch die Trocknung wird die Virulenz des Markes progressiv verringert; wahrscheinlich handelt es sich aber weniger um eine Abschwächung der Virulenz, als um eine Verminderung der Menge des Wuterregers. Das 1—4 Tage lang bei 22° getrocknete Mark bewahrt die Fähigkeit, die Wut in 7 Tagen zum Ausbruch zu bringen; ein 5 Tage lang getrocknetes Mark läßt deutlich eine Verspätung der Symptome erkennen; bei dem 12—14 Tage getrockneten Mark ist das Virus völlig unschädlich geworden. Damit stets eine ununterbrochene Reihe von Material getrockneten Marks zur Verfügung steht, ist es unerläßlich, täglich wenigstens einem an Wut verendeten Kaninchen das Rückenmark zu exstirpieren und dieses dem Trocknungsprozeß auszusetzen; ferner muß man eine entsprechende Zahl von Kaninchen ebenfalls täglich mit Wutgift in der Weise infizieren, daß ein Tröpfchen einer Emulsion der Medulla oblongata eines an Wut verendeten Kaninchens mittels einer mit gebogener Kanüle versehenen Spritze unter die Dura mater des zu diesem Behufe trepanierten Tieres gebracht wird.

Bei der Behandlung beim Menschen wird zunächst eine Aufschwemmung von einem 8 Tage lang getrockneten Rückenmarkstück injiziert und allmählich zu immer virulenteren bis zu dem vollvirulenten zweitägigen übergegangen. Zur Emulsion wird ein etwa 1 cm langes Stück Mark mit 5 ccm Bouillon verrieben und davon 1—3 ccm subkutan in der Bauchgegend injiziert. Vielfach wird auch sofort mit 3 Tage lang getrocknetem Mark begonnen und bis zu eintägigem Mark gesteigert. Die Behandlung dauert etwa 20 Tage. Die Impfungen werden unter streng aseptischen Kautelen mit steriler Spritze ausgeführt. Unmittelbar nach Beendigung der Behandlung ist der volle Impfschutz noch nicht erreicht, sondern die Immunität braucht zur vollen Entwicklung noch weitere 15 Tage, so daß der Geimpfte erst 15 Tage nach vollendeter Behandlung, also nach 4—5 Wochen vollständig immun geworden ist. Diese lange Zeit ist gewöhnlich auch gegeben, da zwischen Biß und Ausbruch der Tollwut eine Inkubationszeit von 20—80 Tagen besteht. Eine möglichst frühzeitige Behandlung ist aber nötig, da man niemals weiß, wie lange die In-

kubationsdauer währt; von den spätestens am 2. Tag nach der Verletzung in Behandlung genommenen Personen ist bis jetzt in dem Berliner Wutinstitut keine einzige gestorben. Die Schutzimpfung kann nur wirksam sein, wenn das Gehirn mit Antikörpern gesättigt ist, bevor das Virus dorthin gelangen konnte.

Högyes ist der Ansicht, daß die von Pasteur angegebene Trocknung des Markes keine volle Abschwächung des Wutgiftes zur Folge hat, sondern eine allmähliche Abtötung, also eine Verringerung der Zahl der lebenden Erreger; er benutzt daher zur Impfung frisches Virus fixe, aber in starker Verdünnung; eine Verdünnung von 1 : 10000 tötet Kaninchen nicht mehr, 1 : 5000 nicht sicher, solche von 1 : 200 sind ebenso wirksam wie das konzentrierte Virus; bei der Behandlung geht man von den stark verdünnten Emulsionen (1 : 10000) jeden Tag zu konzentrierteren bis zu 1 : 200 über. Die Behandlung dauert bei zweimaliger täglicher Einspritzung 14 Tage, die Erfolge sind gleichfalls günstig.

Nachdem der Modus der Impfung genau ausprobiert ist, sind die Resultate sehr günstige, und Schädigungen durch das Verfahren kommen nicht mehr vor; namentlich wurde trotz der überaus großen Zahl von Impfungen noch niemals ein Fall von Wut als Folge der Impfung beobachtet. Die Mortalität im Institut Pasteur zu Paris betrug im Jahre 1886 0,94 %, im Jahre 1909 0,21 %, während sie bei Nichtgeimpften 10—15 % beträgt. Bei den nach der Methode von Högyes Geimpften betrug die Mortalität auch nur 0,33 %. In Deutschland bestehen Impfstationen im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin und in Breslau. Es zeigte sich, daß die Lyssa in Deutschland durchaus nicht so selten ist, als man früher annahm. Von 1902—1907 sind allein in Preußen 40 Menschen und 3715 Hunde der Tollwut zum Opfer gefallen. Auf der Berliner Station wurden behandelt von 1898—1902 1416 Personen. Die Tollwut des verletzenden Tieres war in 1225 Fällen = 86,5 % festgestellt worden. Von den 1416 Geimpften sind 12 gestorben, 3 erkrankten bereits, ehe die Impfung durchgeführt werden konnte, 3, ehe sie ihre volle Wirksamkeit entfaltet hatte; wenn man diese Fälle in Abzug bringt, so betrug die Mortalität für die Behandelten 0,42 %. Nach einer Zusammenstellung von Schüder aus vielen Pasteurinstituten starben von 98478 Schutzgeimpften 863 = 0,9 %; wenn man die Todesfälle, die später als 15 Tage nach beendigter Impfung ein-

getreten sind, abrechnet, so betrug die Mortalität nur 0,64 %, dagegen bei 15000 Gebissenen, aber nicht Behandelten 9 %.

Das Blutserum der aktiv schutzgeimpften Menschen und Tiere zeigt antirabische Eigenschaft, es neutralisiert das Lyssavirus. Mit einem von Tieren gewonnenen Serum wurde zunächst eine kombinierte aktiv-passive Schutzimpfung im Institut Pasteur versucht und dann zu der Behandlung mit getrocknetem Mark übergegangen.

3. Schutzimpfung mit abgetöteten Kulturen.

Diese Methode geht von dem Prinzip aus, daß die Antigene im Bakterienkörper enthalten sind, wie dies für Typhus-, Cholera- und Pestbakterien nachgewiesen ist. Bei dieser Immunisierungsmethode wird nur Bakterienimmunität, also Immunität gegen die lebenden spezifischen Erreger, dagegen nicht zugleich spezifische Giftfestigkeit erzielt. Durch die Einverleibung kleiner Mengen der abgetöteten Bakterien tritt eine Reaktion, der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ein, und unter diesem Einfluß produziert der Organismus große Mengen von Bakteriolysinen und Agglutininen. Nach jeder Impfung tritt zunächst eine Abnahme der Schutzstoffe ein, negative Phase, während der erhöhte Empfänglichkeit besteht, doch ist diese Gefahr nach Tierversuchen von R. Pfeiffer und Friedberger wahrscheinlich nicht so groß als vielfach angenommen wird. Diese Schutzimpfung wird bis jetzt namentlich bei Cholera, Typhus und Pest ausgeführt, sie geht von der Beobachtung aus, daß bei diesen Krankheiten durch einmaliges Überstehen ein Schutz gegen spätere Infektionen eintritt.

Zur Gewinnung der Impfstoffe sind nach R. Peiffer höchst virulente Stämme, wenigstens bei Cholera und Pest, zu benutzen. Die Abtötung der Bazillen muß schonend erfolgen, da sonst die im Bakterienleib enthaltenen Antigene geschädigt werden. Nach Friedberger und Moreschi werden durch Verimpfung von bei 60° abgetöteten Cholera- und Typhuskulturen in Dosen, die Bruchteile von $^1/_{100}$ Öse enthalten, im Kaninchen reichlich Bakteriolysine und Agglutinine gebildet; dasselbe wird durch trockene und auf 120° (nach Loeffler) erhitzte Kulturen erreicht, dagegen schadet Erhitzen der trockenen auf 150° und der feuchten auf 100°. Die durch einmalige Injektion minimaler Bakteriendosen produzierten Schutzstoffe verschwinden nur langsam aus dem Organismus und waren noch nach 4—5 Monaten in großen Mengen nachweisbar. Doch sind

2—3 mal wiederholte Impfungen mit steigenden Dosen in entsprechend zeitlichen Intervallen empfehlenswert, da sie den immunisatorischen Effekt nicht nur erhöhen, sondern auch verbreitern.

a) Cholera.

Trotz der Mißerfolge, welche Ferran in Spanien bei Ausführungen von Impfungen gegen die Cholera gehabt hatte, war Haffkine auf Grund von Tierversuchen zu der Überzeugung gelangt, daß die erfolgreiche Bekämpfung der Cholera in ihrem endemischen Gebiet in Indien durch eine aktive Immunisierungsmethode nach einem dem Ferranschen ähnlichen Prinzipe möglich sei. Haffkine führte die Impfung in Indien im großen ein; R. Pfeiffer und Kolle haben durch exakte Versuche an Menschen und Tieren die nötigen wissenschaftlichen Unterlagen für diese Impfungen gewonnen.

Die Präventivimpfung erfolgt in der Weise, daß eine Aufschwemmung lebender Choleravibrionen, die auf Agar gezüchtet werden, injiziert wird, und zwar in 2 Sitzungen, zuerst das schwächere I. Vakzin und 5 Tage später das II. Vakzin. In der ersten Sitzung wird $^1/_{12}$ Agarkultur von Choleravibrionen, die durch Züchtung bei 39° abgeschwächt und so von Agarröhrchen zu Agarröhrchen übertragen werden, oder $^1/_{12}$ Kultur abgetöteter Vibrionen eingespritzt; in der 2. Sitzung wird $^1/_{12}$ einer Vibrionenkultur injiziert, welche durch eine Anzahl von Tierpassagen eine erhöhte Virulenz erhalten hat (Virus fixe). Als Hauptfolgeerscheinung der Impfung wurde einige Stunden nach der Injektion eine Temperatursteigerung von 1—2° C beobachtet, die im Laufe der dann folgenden 24 Stunden wieder zurückging. Die Störungen des Allgemeinbefindens waren nur geringe. Nie ließ sich irgend welche dauernde Schädigung der Geimpften nachweisen.

Kolle zeigte, daß eine einmalige Injektion lebender Choleravibrionen vollkommen genügt, und ferner, daß die Verwendung lebender Kulturen nicht mehr leistet wie die von abgetöteten, und zwar deshalb, weil beim Menschen die subkutan einverleibten Choleravibrionen keine Vermehrung erfahren, sondern rasch im Unterhautzellgewebe abgetötet werden. In beiden Fällen treten bakteriolytische Substanzen in beträchtlicher Menge auf. Während vor der Impfung 0,5 ccm Blutserum nicht die Spur einer bakteriolytischen Wirkung im Meerschweinchenperitoneum zeigte, hatte das 10 Tage nach der Impfung entnommene Blutserum noch in Mengen von 0,003 ccm deut-

liche spezifische Wirkung. Da die Herstellung des lebenden Vakzins schwierig und nicht ungefährlich ist, so ist die Impfung mit abgetöteten Cholerakulturen vorzuziehen. Die Dosis der Bakterienmenge ist dieselbe, ob man lebende oder abgetötete Choleravibrionen verwendet. Die Technik der Herstellung des Impfstoffs ist folgende: eine gutgewachsene Agarkultur = 20 mg Kultur wird mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und die Aufschwemmung durch einstündiges Erhitzen auf 58° sterilisiert; durch Zusatz von 0,5% Phenol läßt sich dieser Impfstoff lange, ohne an Wirksamkeit zu verlieren, konservieren. Für die Impfung wird 1 ccm = 2 mg Kulturmasse subkutan injiziert. Einige Stunden nach der Injektion stellt sich als lokale Reaktion an der Einspritzungsstelle eine mäßige Infiltration mit Schmerzhaftigkeit bei Druck sowohl wie bei den geringsten Bewegungen ein, ferner zeigt sich Temperaturerhöhung (zuweilen bis 39° C), Frost, Mattigkeitsgefühl und Appetitmangel. Nach 1—2 Tagen ist die lokale und allgemeine Reaktion wieder völlig verschwunden. Vom 5. Tage ab beginnt die eintretende Immunität sich durch die stärkere bakteriolytische Kraft des Serums zu dokumentieren; am 12. Tage ist sie auf dem Höhepunkt; manchmal ist sie nach Jahresfrist noch deutlich erhalten. Ein Impfschutz ist also, wie auch in der Praxis bei den Impfungen beobachtet wurde, vom 5. Tage nach der Injektion ab zu erwarten.

Die außerordentlich zahlreichen Beobachtungen Haffkines in Indien sprechen entschieden für die Wirksamkeit der Choleraimpfungen. Zwar war es bei den schwierigen äußeren Verhältnissen nicht möglich, eine Gesamtstatistik über die Morbidität und Mortalität der Geimpften im Vergleich zu den Nichtgeimpften zu erhalten, dagegen zeigen eine ganze Anzahl von beglaubigten Einzelbeobachtungen den Wert der Methode. Während der Choleraepidemie in Kalkutta (1894) wurden die Choleraerkrankungen und -todesfälle in 36 Häusern mit zusammen 521 Einwohnern genau beobachtet. Von diesen waren 181 kürzere oder längere Zeit vor Ausbruch der Cholera geimpft, während die übrigen 340 nicht geimpft waren. Von den 181 Geimpften erkrankten und starben nur 4 (2,2%), darunter ein Kind, das 69 Tage vor der Erkrankung geimpft war. Von 340 Nichtgeimpften erkrankten 45 (13,4%) und starben 39 (11,6%). Von 18 Bewohnern eines Hauses kamen 4 Erkrankungen mit 3 Todesfällen bei den 7 nicht geimpften Personen vor, die 11 geimpften blieben gesund. Bei

der Choleraepidemie in „The Gya Jail“ wurde, als bereits 6 Choleraerkrankungen vorgekommen waren, mit den Impfungen begonnen; anfangs kamen noch Erkrankungen und Todesfälle unter den Geimpften vor, aber im Laufe der folgenden Tage nahmen sie mehr und mehr ab, während die Erkrankungszahl bei den Nichtgeimpften erst noch anstieg, um später langsam zu fallen. Folgende Tabelle veranschaulicht dies:

	Zahl	Erkrankungen	Prozent	Todesfälle	Prozent
Die auf die 1. Impfung folgenden 5 Tage	210 Nichtgeimpfte	7	3,3	5	2,4
	212 Geimpfte	5	2,3	4	1,9
Die auf die 2. Impfung folgenden 5 Tage	197 Nichtgeimpfte	9	4,6	4	2,0
	206 Geimpfte	3	1,5	1	0,5
Die dann folgenden 4 Tage bis zum Schluß der Epidemie	192 Nichtgeimpfte	3	1,6	1	0,5
	201 Geimpfte	0	0	0	0
Gesamtstatistik	202 Nichtgeimpfte	20	9,9	10	4,9
	207 Geimpfte	8	3,9	5	2,4

Von Interesse ist folgende dem Werke von **Marx** („Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe“) entnommene Tabelle, da sie bei einem Truppenkörper aufgestellt wurde, bei dem Geimpfte und Ungeimpfte unter denselben Bedingungen lebten.

Truppenteil bzw. Garnison	Art der Schutzimpfung	Zeit zwischen Schutzimpfung und Ausbruch der Cholera	Ungeimpft			Geimpft		
			Mannschaftszahl	Cholera		Mannschaftszahl	Cholera	
				Fälle	Tod		Fälle	Tod
II. Bataillon Manchester Regiment, Dinapore	1. Vakzin	2—6 Tage	729	6 (0,82 %)	3 (0,41 %)	193	0	0
Garnison Cawnpore	1. Vakzin, 2. Vakzin } kleine Dosen	3 Monate	797	19 (2,38 %)	13 (1,63 %)	75	0	0
East Lancashire Regiment, Lucknow	1. Vakzin, 2. Vakzin } kleine Dosen	14—15 Monate	640	120 (18,75 %)	79 (12,37 %)	133	18 (13,55 %)	13 (9,77 %)

Der Impfschutz hält nur begrenzte Zeit an und ist nach 15 Monaten nahezu wieder erloschen; die nach der Immunisierung im Blut des Geimpften auftretenden Bakteriolysine und Agglutinine sind nach dieser Zeit auch stets ganz oder teilweise verschwunden.

Über Schutzimpfungen im großen mit dem Kolleschen Impfstoff liegt bis jetzt nur eine Statistik vor; die Impfungen wurden von Murata bei der im Jahre 1902 herrschenden Choleraepidemie im japanischen Regierungsbezirk Hiogo ausgeführt. Von 77907 Geimpften erkrankten 47 (0,06 %) und von diesen starben 20 (42,5 %), von 825287 Nichtgeimpften erkrankten 1152 (0,13 %) und von diesen starben 863 (75 %). Bei den Impfungen wurde von 1 Normalöse = 2 mg abgetöteter Agarkulturmasse pro Kubikzentimeter enthaltenden Aufschwemmung 1 ccm injiziert, später 2 ccm, bei Anwendung der größeren Dosis kamen unter den Geimpften keine Erkrankungen mehr vor; ferner verliefen bei den Geimpften die trotzdem eintretenden Erkrankungen viel leichter als bei den Nichtgeimpften (Mortalität 42,5 % gegen 75 %). Auch bei der Epidemie in Petersburg 1909/10 wurden zahlreiche Schutzimpfungen vorgenommen. Eine Statistik von Zlatorogoff aus mehreren Städten Rußlands ergibt folgende Ziffern: Von 984 Nichtgeimpften erkrankten 33, von diesen starben 20; von 195 Geimpften erkrankte nur einer, starb keiner; von 250 Nichtgeimpften (einer anderen Stadt) erkrankten 34 mit 25 Todesfällen, von 117 Geimpften erkrankten nur 4 mit 1 Todesfalle; von 2015 Nichtgeimpften erkrankten 56 mit 28 Todesfällen, von 153 Geimpften nur 5 mit 1 Todesfalle; von 8540 Nichtgeimpften erkrankten 897 und von diesen starben 671, von 82 Geimpften erkrankte nur einer und dieser genas. Alle diese Beobachtungen sprechen für eine Wirkung der Impfung, doch hängt derartigen statistischen Mitteilungen der Mangel an, daß im allgemeinen keine sicheren Angaben darüber geboten werden, ob die Impfungen gleichmäßig unter allen Ständen durchgeführt wurden, und ob die Geimpften der Infektion in demselben Maße ausgesetzt waren wie die Nichtgeimpften.

Für Europa und für Deutschland kommt eine Massenimpfung nicht in Betracht, da wir anderweitige wirksame prophylaktische Maßnahmen besitzen, die in Indien nicht durchführbar sind (Diagnose der ersten Fälle, Absperrung der Erkrankten, fortlaufende Beobachtung der Verdächtigen, verbunden mit rationellen Desinfektionsmaßregeln). Dagegen eignet sich das Impfverfahren zum Schutz von Ärzten,

Krankenwärtern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion infizierter Lokalitäten zu tun haben, überhaupt aller gefährdeten Personen, ferner eventuell im Kriege. Für diese Fälle eignet sich besonders der Kollesche Impfstoff, da er leicht herzustellen, mit 0,5 % Phenol versetzt lange haltbar ist, und weil nur eine einmalige Schutzimpfung notwendig ist.

Bei Tieren läßt sich durch Behandlung mit allmählich gesteigerten Mengen abgetöteter Cholerakulturen ein hochwirksames Serum gewinnen, welches für die Differentialdiagnose der Choleravibrionen von den verschiedenen verwandten Vibrionen benutzt wird. Besonders eignen sich hierzu Meerschweinchen, Ziegen und Kaninchen. Bei Ziegen bekommt man auf diese Weise durch längere Vorbehandlung ein Serum, das noch in Mengen von 0,0002 ccm und weniger Choleravibrionen im Tierkörper auflöst und Agglutination noch in der Verdünnung von 1:2000 wirkt. Bei Kaninchen erhält man durch eine einmalige intraperitoneale oder intravenöse Injektion einer durch einstündiges Erhitzen bei 65° abgetöteten Agarkultur wirksames Serum; Kaninchen eignen sich besonders, da ihr Serum normalerweise keine stärkere bakteriolytische Eigenschaft besitzt.

b) Typhus.

Das von R. Pfeiffer und Kolle angegebene Immunisierungsverfahren gegen Typhus besteht darin, daß eine gut gewachsene 24 stündige Typhuskultur, die 10 Normalösen = 20 mg enthält, in 4,5 ccm einer 0,85 % igen Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch einstündiges Erwärmen auf 60° abgetötet wird; vor der Verwendung muß der Impfstoff auf Sterilität geprüft werden. Durch Zusatz von 0,3 % Phenol ist der Impfstoff lange Zeit haltbar. Zur ersten Impfung werden 2 mg abgetöteter Kultur subkutan injiziert; für einen länger dauernden Impfschutz muß die Impfung mit der doppelten (4 mg) bzw. dreifachen Menge (6 mg) wiederholt werden. Nach der Injektion tritt Temperatursteigerung auf 38,5° C und auch darüber, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Abgeschlagenheit ein; die Injektionsstelle ist mehrere Tage auf Druck empfindlich, ebenso die regionären Lymphdrüsen. Übrigens ist die Reaktion individuell verschieden und bei manchen Personen ganz gering, was für die Dauer und die Höhe des erreichten Schutzes sicher nicht gleichgültig ist. Nach 2—3 Tagen sind meist alle Erscheinungen völlig zurückgegangen. 10 Tage nach der Impfung hat das Blut deutliche bakteriolytische, und agglutinierende Eigenschaften, so wirkt das Serum eines Menschen welches vor der Impfung nur in Mengen von 0,3—0,5 ccm bakteriolytische und bei 1 : 10 agglutinierende Wirkung hatte, 10 Tage nach

der Impfung bereits in Dosen von 0,0075—0,01 ccm lytisch und bei 1 : 500 bis 1 : 1000 agglutinierend.

Nach Friedberger und Moreschi ruft beim Menschen die intravenöse Injektion von $^1/_{1000}$ Öse einer nach Löffler bei 120° abgetöteten trockenen Typhuskultur noch schwere Allgemeinreaktion hervor mit beträchtlicher Antikörperbildung; intravenöse Injektion von $^1/_{2000}$—$^1/_{4000}$ Öse verursachte kein Fieber mehr, aber dieselbe Schutzstoffbildung, wie sie nach dreimaliger subkutaner Injektion weit größerer Mengen hervorgerufen wird, doch eignet sich die intravenöse Einspritzung nicht für Massenimpfungen, da sie zu große technische Schwierigkeiten macht.

In den ersten Tagen nach jeder Injektion tritt eine Abnahme der bakteriziden Kraft des Blutes der Geimpften ein, da die von der vorangegangenen Impfung her im Blut gebildeten Antikörper durch die Rezeptoren der neu injizierten Bakterien zunächst gebunden werden, ehe es zu einer weiteren Überproduktion von Schutzstoffen kommt. Während dieser negativen Phase, die etwa 8—10 Tage dauert, besteht eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber einer Typhusinfektion und man soll daher die Impfung nur vornehmen, wenn die Gefahr einer Infektion während dieser Zeit bei den zu Impfenden ausgeschlossen ist.

Nach v. Wassermann kommt es beim Typhus zur Erzielung einer Immunität nicht darauf an, möglichst virulente Stämme zu verwenden, sondern solche, die ein besonders großes Bindungsvermögen besitzen, die also aus einem Typhusserum große Mengen von Bakteriolysinen und Agglutininen binden und entfernen. Diese bindende Kraft eines Stammes ist bei Typhus nicht proportional der Virulenz, wohl aber seiner immunitätsauslösenden Wirkung. Nach Friedberger und Moreschi bestehen aber zwischen der bindenden und der Antikörper bildenden Fähigkeit von Typhusstämmen große Unterschiede; derselbe Rezeptor kann durch die Einflüsse des Tierkörpers zur Wirkung gelangen, ohne im Reagenzglas reagieren zu müssen; man muß daher Stämme wählen, deren antigene Eigenschaften, wie durch Tier- und eventuell auch Menschenimmunisierungen festgestellt wird, besonders stark entwickelt sind.

Ausgedehnte praktische Impfungen wurden von Wright in der englischen Armee durchgeführt. Als Impfstoff werden 48 stündige Bouillonkulturen benutzt, die 30 Minuten bei 53° erhitzt werden, wodurch die Typhusbazillen noch abgetötet und in ihrer Wirksamkeit weniger geschädigt werden; dann wird 0,5 % Karbol oder Lysol zugesetzt. Die Dosis des Impfstoffes wird von Wright aus der Zahl

der Bazillen mit Hilfe einer besonderen mikroskopischen Zählmethode berechnet. Meist werden zwei Impfungen in einem Zwischenraum von 10 Tagen gemacht; zur ersten werden 0,5 ccm des Impfstoffes (500 Millionen Bakterien), zur zweiten die doppelte Menge verwendet. Die Produktion der Schutzstoffe ist sehr kräftig und noch nach 6 Jahren ließen sich Reste davon bei den Geimpften nachweisen. Die Geimpften müssen während der negativen Phase, die Wright auf mindestens 3 Wochen anschlägt, in typhusfreier Umgebung leben. Die Dauer des Impfschutzes kann bis zu 3 Jahre betragen, doch ist sie meist viel kürzer.

Wright faßt auf Grund der statistischen Übersichten die Ergebnisse der Typhusschutzimpfungen dahin zusammen, daß prozentualiter berechnet unter sonst gleichen äußeren Bedingungen die Zahl der Typhuserkrankungen unter den Geimpften auf die Hälfte herabgesetzt und daß die Sterblichkeit bei den trotz der Impfung Erkrankten um mehr als die Hälfte vermindert ist. Nach einer zusammenfassenden Statistik erkrankten von 18892 Geimpften 302 = 1,6 % an Typhus und starben 40 = 13,2 %, von 150920 Nichtgeimpften wurden 4190 = 2,8 % krank und starben 957 = 22,8 %. Wenn die Statistik, wie jede derartige Berechnung, auch nicht einwandfrei ist, da eine Reihe von äußeren Bedingungen, unter denen Geimpfte und Ungeimpfte lebten, und andere Faktoren, namentlich die Zeitdauer der Impfung, dabei nicht berücksichtigt sind, so ist doch ein gewisser Einfluß der Impfungen unverkennbar. Aus der von Wright herausgegebenen Übersicht über die Erfolge der Impfung sind folgende Zahlen (vgl. Tabelle auf S. 111) entnommen.

Auch bei den deutschen nach Südwestafrika gehenden Truppen wurden im Jahre 1905 Impfungen vorgenommen und zwar fakultativ, da immerhin der Eingriff bei manchen Menschen starke Reaktionserscheinungen mit sich bringt und der Schutz kein absoluter ist, doch blieben nur 15 % der Mannschaften ungeimpft. Im ganzen wurden 7287 Mann der Truppen teils einmal, meist aber mehrmals mit dem Impfstoff nach Pfeiffer-Kolle geimpft; für die erste Impfung wurde 0,5 ccm, für die zweite 1 ccm und für die dritte 1,5 ccm benutzt, der Zwischenraum zwischen den einzelnen Impfungen betrug 7—14 Tage. Die Reaktionserscheinungen waren außerordentlich verschieden, oft sehr stark, später wurden daher die Impfdosen auf 0,3, 0,8 und 1 ccm herabgesetzt, wobei die Er-

	Nichtgeimpft			Geimpft		
	Mannschaften	Fälle	Tod	Mannschaften	Fälle	Tod
Indische Armee 1899	25851	657 (2,54%)	146 (0,56%)	4502	44 (0,98%)	9 (0,2%)
15. Husaren-Regt. Indien 1899—1900	179	11 (6,14%)	6 (3,35%)	360	2 (0,55%)	1 (0,27%)
Garnison von Ladysmith 1899—1900	10529	1489 (14,14%)	329 (3,12%)	1705	35 (2,05%)	8 (0,47%)
Britische Armee in Ägypten und Zypern	2669	68 (2,55%)	10 (0,37%)	720	1 (0,14%)	1 (0,14%)
Indische Armee 1900	54554	731 (1,69%)	224 (0,58%)	5999	52 (0,87%)	8 (0,13%)
Typhuskranke im Spital Ladysmith	—	265	5 (1,88%)	—	30	2 (6,66%)
Indische Armee 1901	55955	744 (1,33%)	199 (0,36%)	4883	32 (0,66%)	3 (0,06%)
Armee am Modder-River	10981	257 (2,3%)	—	2535	26 (1,0%)	—
Militärspital Natal	—	1017	58 (5,70%)	—	137	3 (2,18%)
Spital zu Bloemfontain	—	178	24 (14%)	—	53	3 (5,6%)

scheinungen geringer waren. Irgendwelche Schädigungen der Geimpften wurden nicht beobachtet. Um eine genaue Statistik zu bekommen, wurden Zählkarten geführt, doch ist eine abschließende Übersicht noch nicht möglich. Nach einer vorläufigen Zusammenstellung von Kuhn über 1277 Zählkarten (906 Ungeimpfte und 371 Geimpfte) hat sich ergeben, daß von den Geimpften erheblich weniger an Typhus erkrankten als von den Ungeimpften und daß der Verlauf der Erkrankung bei den Geimpften durchschnittlich günstiger ist; es erkrankten von den

	Ungeimpften	Geimpften
leicht	331 (36,55 %)	186 (50,13 %)
mittelschwer	225 (24,85 %)	96 (25,88 %)
schwer	234 (25,80 %)	65 (17,52 %)
es starben	116 (12,80 %)	24 (6,47 %)
	906	371

Bei den geimpften Leuten, die an Typhus erkrankten, waren demnach mehr leichtere Fälle und die Sterblichkeit um die Hälfte geringer als bei den Ungeimpften. Je öfter die Impfung vorgenommen wurde, um so günstiger war der Verlauf; nach der dritten Impfung scheint die negative Phase keine Rolle mehr zu spielen; der Impfschutz dauert etwa ein Jahr.

Die Methode der Typhusimpfung hat zurzeit noch erhebliche Mängel und muß jedenfalls noch weitere Verbesserungen erfahren, ehe sie sich zur allgemeinen Einführung eignet, sie kann aber noch ein wichtiges Unterstützungsmittel bei der Bekämpfung des Typhus werden, in erster Linie zum Schutz besonders gefährdeter Personen beim Ausbruch von Epidemien, also von Ärzten, Krankenwärtern, Desinfektionspersonal, aber wegen der negativen Phase nur dann, wenn sie nicht gleich nach der Impfung der Infektion ausgesetzt sind, in zweiter Linie zur Massenimpfung im Kolonialkrieg, in stark verseuchten Ländern und ferner in belagerten Festungen, wo eine Durchführung der anderen prophylaktischen Maßnahmen sich schwer oder unmöglich gestaltet.

c) Pest.

Die Versuche einer Immunisierung gegen Pest stützen sich auf die Anschauung, daß das Überstehen dieser Krankheit gegen eine zweite Erkrankung schützt oder daß wenigstens diese dann leichter verläuft. Die Geschichte der Pest gibt hierfür eine Reihe von Beispielen; in den Pestspitälern wurden vorzugsweise als Wärter Leute angestellt, die schon einmal an Pest erkrankt gewesen waren, und diese blieben dann gesund. Bei der Epidemie von Morea im Jahre 1827/28 wurden zur Pflege der Pestkranken Türken und Christen genommen, welche früher in Konstantinopel und Smyrna an Pest erkrankt gewesen waren und als Zeichen hierfür Narben von den Bubonen und Karbunkeln aufwiesen. Doch ist dieser Pestschutz häufig nur scheinbar; wiederholte und schwere

Erkrankungen in derselben oder in späteren Epidemien wird häufig beobachtet (Sticker).

Die Impfung mit abgetöteten Pestkulturen wurde von Haffkine in Indien im großen Maßstab durchgeführt. Der Impfstoff wird in der Weise hergestellt, daß einen Monat alte Bouillonkulturen bei 65° eine Stunde lang erhitzt werden. Dadurch werden die Pestbazillen sicher getötet und dabei die immunisierenden Substanzen möglichst wenig geschädigt. Vor der Verwendung wird die Flüssigkeit auf Sterilität durch Kulturversuch geprüft und zur längeren Haltbarkeit 0,5 % Phenol zugesetzt. Die Impfung wird in der Praxis meist am Oberarm oder am Bauch gemacht, Erwachsene erhalten 2 1/2—3 ccm, doch wurde diese Dosis später auf größere Mengen erhöht. Die darauf folgenden Reaktionen, welche in Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle mit Fieber bestehen, sind sehr wechselnd, sie fehlen manchmal gänzlich und können mitunter recht stark sein, gehen aber in der Regel nach 1—2 Tagen spurlos vorüber; eine dauernde schädliche Wirkung ist nicht beobachtet worden. Wenn es möglich ist, wird die Injektion nach 8—10 Tagen wiederholt, deren Dosis sich nach der Reaktion des Impflings bei der ersten Impfung richtet.

In der Praxis ist die Haffkinesche Schutzimpfung bei der indischen Pestepidemie im großen durchgeführt worden; von Anfang des Jahres 1897 bis Ende 1905 wurden von dem Haffkineschen Institut 5757225 Dosen abgegeben. Die Resultate sind günstig, doch sind auch hier die statistischen Angaben nicht durchweg einwandsfrei. Im Gefängnis zu Byculla (Bombay) kamen vom 23.—29. Januar 1897 9 Fälle von Pest vor, von denen 5 tödlich endeten; am 30. Januar morgens kamen 6 neue Fälle, davon 3 tödliche, vor. Am Abend desselben Tages machte H. bei 154 Gefangenen, die sich freiwillig dazu meldeten, Impfungen von je 3 ccm; sie verblieben zwischen den Nichtgeimpften und lebten unter denselben äußeren Bedingungen wie diese. Am 31. kamen 2 tödlich verlaufende Fälle bei den 177 Nichtgeimpften vor und ein in Genesung übergehender bei den Geimpften. Vom 1.—6. Februar erkrankten unter den Nichtgeimpften 12 (davon 6 mit Ausgang in Tod), unter den Geimpften nur 1 (7 Tage nach der Impfung), und dieser genas. In der Stadt Damaon wurde die Impfung an 2297 Personen ausgeführt. Zwischen dem 26. März und 31. Mai

1897 wurden unter 6033 Ungeimpften 1482 Todesfälle beobachtet = 24,6 % unter den 2297 Geimpften nur 36 = 1,6 %. Es ist also eine gewisse Schutzwirkung bei den Geimpften nach dieser Statistik vorhanden. Deutlicher wird dieser Unterschied durch eine Beobachtung des Verlaufs der Pest in 62 infizierten Familien, von denen eine jede sowohl geimpfte wie nicht geimpfte Mitglieder besaß.

	In jenen 62 Familien lebten	Davon erkrankten an Pest	Davon starben an Pest	Von je 100 Lebenden erkrankten an Pest	Von je 100 Lebenden starben an Pest	Sterblichkeitsprozent der an der Pest Erkrankten
Geimpfte . .	250	50	20	20	**8,0**	40
Nichtgeimpfte .	125	54	37	43,5	**29,8**	68,5

Einige genauer geführte Statistiken über die Impfungen stellte Bitter in nachstehender Tabelle zusammen.

Ort	Ungeimpfte		Geimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Undhera . . .	42,0	40,0	11,1	4,2
Lanowlie . . .	20,0	14,6	4,3	2,15
Kirhee . . .	16,6	11,4	4,7	2,4

Eine Massenimpfung wurde im Jahre 1898 in Hubli ausgeführt; am 11. Mai wurde damit begonnen und bis 27. September waren von den etwa 48000 Einwohnern 38712 geimpft, Ende September waren nur noch 603 Einwohner nicht geimpft. Vom 11. Mai bis Ende September kamen 2761 Todesfälle an Pest vor, davon 2482 bei den Nichtgeimpften und 349 bei den Geimpften. Trotzdem die Zahl der Ungeimpften vom August ab nur noch gering war, betrug die absolute Zahl der Todesfälle unter diesen doch 7—8 mal mehr als bei den Geimpften. Der Verlauf in den einzelnen Wochen ist aus nebenstehender Tabelle ersichtlich.

Von den (durchschnittlich berechneten) 24631 Geimpften starben 338 (1,3 %), von den 17786 Nichtgeimpften 2348 (13,2 %). Mit jeder Woche nahm die Zahl der Nichtgeimpften ab und doch ist die absolute Zahl der Todesfälle beträchtlich höher als bei den Geimpften.

	Zahl der Bevölkerung nach dem wöchentlichen Zensus	Zahl der Nichtgeimpften	Zahl der Geimpften	Pesttodesfälle unter den Nichtgeimpften	Pesttodesfälle unter den Geimpften
17. Mai bis 14. Juni 1898	Zwischen 50000 u. 47427	44573	2854	47	1
15. Juni „ 21. „ „	47082	41494	5588	22	3
22. „ „ 28. „ „	47485	39042	8443	29	1
29. „ „ 5. Juli „	46537	36020	10517	55	6
6. Juli „ 12. „ „	46518	33255	13263	34	6
13. „ „ 19. „ „	45240	29716	15524	82	7
20. „ „ 26. „ „	43809	24112	19697	100	15
27. „ „ 2. Aug. „	43707	21031	22676	140	16
3. Aug. „ 9. „ „	42768	15548	27184	272	19
10. „ „ 16. „ „	40441	10685	29756	386	61
17. „ „ 23. „ „	39400	6367	33033	371	41
24. „ „ 30. „ „	38210	4094	34116	328	28
31. „ „ 6. Sept. „	38382	2731	35469	227	34
7. Sept. „ 13. „ „	38408	1116	37292	138	46
14. „ „ 20. „ „	39142	937	38205	106	35
21. „ „ 27. „ „	39315	603	38712	58	20

In den Spitälern wurde bei den trotz der Impfung Erkrankten eine geringere Mortalität beobachtet, der ganze Krankheitsverlauf war leichter als bei den Nichtgeimpften. Nach einer Zusammenstellung von Bitter betrug die Sterblichkeit der Geimpften im Mittel 45,1 %, die der Ungeimpften 72,5 %, doch darf man nach Bitter nicht zu weitgehende Schlüsse daraus ziehen; wie bei allen derartigen Zusammenstellungen sind beim Vergleich die übrigen Lebensverhältnisse nicht genügend berücksichtigt.

Dem Haffkineschen Verfahren ist demnach zweifellos eine deutliche Schutzwirkung zuzuerkennen, aber der Schutz ist kein unbedingter, da auch nach der Impfung noch Pestfälle mit tödlichem Ausgange vorkommen. Immerhin ist aber der Unterschied der Erkrankungszahl zwischen den Geimpften und Nichtgeimpften unverkennbar, weshalb die Haffkinesche Methode als ein Unterstützungsmittel für die Bekämpfung der Pest angesehen werden muß, die aber die anderen Bekämpfungsmaßnahmen keineswegs entbehrlich machen kann. Die Impfung eignet sich besonders zum

Schutz von kleinen Bevölkerungsgruppen, dann zur Immunisierung von Ärzten, Krankenwärtern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion von Pesthäusern zu tun haben, und kann hierfür unter Umständen, z. B. bei einer Einschleppung nach Europa, von großem Nutzen werden. Zur obligatorischen Anwendung (etwa analog der Schutzpockenimpfung) ist die Impfung nicht geeignet.

Genauere Untersuchungen über das Wesen dieser aktiven Immunisierungsmethode hat die Deutsche Pestkommission an Tieren, namentlich an Affen, ausgeführt. Haffkine hatte deshalb 4 Wochen alte Bouillonkulturen genommen, da er von der Ansicht ausging, daß neben den in den Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffen auch etwaige sezernierte Toxine ähnlich wie bei den Diphtheriebazillen zur Wirksamkeit gelangen. Durch Versuche an Affen stellte die Deutsche Pestkommission fest, daß die immunisierende Kraft des Haffkineschen Vakzins im wesentlichen den Leibessubstanzen der Pestbakterien zukommt. Die durch Sedimentation einer alten Bouillonkultur geklärte überstehende Flüssigkeit erzeugte bei den Affen nach subkutaner Injektion von 2 ccm keine Spur von Pestimmunität, während der die Bakterienleiber enthaltende Bodensatz, für sich verwendet, einen starken Impfschutz hervorrief. Die zur Immunisierung dienenden Kulturen müssen vollvirulent sein; abgeschwächte Kulturen sind viel weniger wirksam.

Die Deutsche Kommission benutzte zum Zweck einer genaueren Dosierung statt der Bouillonkulturen virulente Agarkulturen, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch vorsichtiges Erwärmen (1 Stunde bei 65° C) abgetötet wurden. Zur dauernden Sterilisierung größerer, auf diese Weise hergestellter Mengen des Impfstoffes empfiehlt es sich $^1/_2$ % Phenol hinzuzusetzen, wodurch seine Wirksamkeit nicht im geringsten verändert wird. Die Berechnung der Dosierung erfolgt nach Agarkulturen. Für einen erwachsenen Menschen scheint eine sterilisierte Agarkultur = 20 mg zum Impfschutz zu genügen; dabei tritt keine stärkere Reaktion ein als bei der Injektion beispielsweise von $^1/_{10}$ = 2 mg Typhuskultur, da die Pestbazillen für den Menschen offenbar viel weniger giftig sind, als die Typhusbazillen. Nach vergleichenden Tierversuchen von Kolle ist der Impfstoff der Deutschen Kommission dem Haffkineschen überlegen, da hier die Menge der selbst in alten Bouillonkulturen enthaltenen Bazillenleiber sehr gering ist,

eine Agarkultur entspricht 80—100 ccm des Haffkineschen Impfstoffes. Ein Vorteil des ersteren Impfstoffes ist der, daß stets frische vollvirulente Kulturen verwendet werden, bei dem Haffkineschen Verfahren nimmt aber die Virulenz während des langen Aufenthalts im Brutschrank beträchtlich ab. Mit einem solchen Impfstoff wurden in Zanzibar im Jahre 1906 mehr als 25000 Menschen geimpft. Kolle und Strong haben auch die Verwendung von abgeschwächten lebenden Pestkulturen (S. 97) zur Immunisierung versucht.

d) Ruhr.

Bei der durch den B. dysenteriae Shiga-Kruse hervorgerufenen Ruhr (Bazillenruhr) wurde von Shiga, sowie von Kruse eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen versucht. Aber schon die Tierexperimente zeigten die große Schwierigkeit dieser aktiven Immunisierung infolge der starken toxischen Wirkung der Kulturen; namentlich sind Kaninchen sehr empfindlich gegen das Gift des Ruhrbazillus. Auch beim Menschen treten starke Reaktionserscheinungen auf, viel heftiger als bei der Injektion von Cholera- oder Typhuskulturen. Kruse benutzte eine eintägige Bouillonkultur, die durch einstündiges Erhitzen bei 55° abgetötet war. Nach der subkutanen Injektion von 1 ccm traten sehr starke Reaktionserscheinungen auf, Fieber, Unwohlsein, intensive Kopf- und Gelenkschmerzen, an der Injektionsstelle entstand ein großes schmerzhaftes Infiltrat, das erst nach einer Woche zurückging. Shiga verimpfte zunächst Gemische von abgetöteten Kulturen und Dysenterieserum, dabei sind die Reaktionen geringer; am 4. Tage folgt dann die Injektion von Kulturmaterial allein, auch jetzt trat starke Reaktion ein; das Serum zeigte 9 Tage nach der Impfung einen Agglutinationstiter von 1 : 300. Versuche im großen in Japan ergaben kein günstiges Resultat, Erkrankungen kamen trotz der Impfungen häufig vor, doch soll nach Shiga die Mortalität bei den Geimpften eine geringere sein. Man muß daher bei der Ruhr die passive oder die kombinierte Immunisierung anwenden.

e) Vakzinebehandlung.

Wright versucht auch bei bereits vorhandener Erkrankung des Organismus auf dem Wege der aktiven Immunisierung mit ab-

getöteten Kulturen die opsonische Wirkung des Blutserums zu erhöhen. Diese Vakzinetherapie wird besonders bei chronischen Staphylokokkeninfektionen, hartnäckiger Furunkulose, Akne, Sykosis angewendet. Man beginnt mit kleinen Dosen einer Aufschwemmung von Staphylokokken in Kochsalzlösung, die durch einstündiges Erhitzen auf 60° abgetötet sind und zwar womöglich von Stämmen, die aus dem Eiter des Patienten selbst gezüchtet sind (Autovakzine). Für jede Injektion muß der Impfstoff genau quantitativ dosiert werden durch Zählung der einzelnen Bakterien, die so erfolgt, daß die betreffende Bakterienaufschwemmung mit Blut gemischt und nun aus dem Verhältnis der im Präparat vorhandenen Bakterien zu den Blutkörperchen die Zahl der ersteren bestimmt wird. Die Behandlung wird unter sorgfältiger Kontrolle der Opsonine vorgenommen. Bei den erwähnten Infektionen ist der opsonische Index des Blutes meist herabgesetzt; nach der Injektion des Impfstoffes tritt in den ersten Tagen noch stärkeres Abnehmen der Index ein (negative Phase), die um so ausgesprochener und länger ist, je größer die Impfdosis ist; nach einigen Tagen steigt aber der Index wieder und geht über seine ursprüngliche Höhe hinaus (positive Phase). Jede folgende Injektion bringt wieder eine negative Phase, die aber immer niedriger ist als die vorhergehenden und nach ihrem Ablauf steigt der Index jedesmal höher. Gleichzeitig damit tritt eine Besserung der klinischen Erscheinungen bis zur völligen Heilung ein, die in den meisten Fällen eine dauernde bleibt; besonders günstige Erfolge wurden bei hartnäckigen Fällen von Akne beobachtet. Eine neue Einspritzung darf erst dann erfolgen, wenn die opsonische Kraft des Blutes im Steigen begriffen ist, der Organismus also Schutzstoffe bildet; ein Sinken zeigt an, daß der Kranke Schutzstoffe nicht zu bilden vermag und in diesem Fall könnte eine Einspritzung nur schaden. Auch während der negativen Phase darf keine neue Injektion erfolgen. Da aber die Bestimmung des opsonischen Index umständlich und nicht exakt ist (S. 59), genügt in der Regel eine genaue klinische Beobachtung. Auch in Deutschland wurde diese Vakzinebehandlung, bei Akne und Furunkulose, ferner bei Streptokokken-, Gonokokken-, Koliinfektionen (Zystitis) mit günstigem Erfolg angewendet. Die hierzu notwendigen abgetöteten Kulturen sind auch im Handel zu haben. Nach den seitherigen Erfahrungen verdient die Vakzinebehandlung weitere Verbreitung.

4. Schutzimpfung mit Bakterienextrakten.

Bei dem im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Immunisierungsverfahren lag die Annahme zugrunde, daß das Antigen in dem Bakterienleib enthalten ist; bei der Injektion der Bazillen selbst treten aber mehr oder weniger heftige lokale und allgemeine Reaktionserscheinungen auf, welche für die praktische Anwendung dieser Impfmethode sehr hinderlich sind. Man hat daher schon lange versucht einen Impfstoff herzustellen, der sicher wirkt, ohne diese Nebenerscheinungen hervorzurufen und zwar dadurch, daß man die im Bakterienleib enthaltenen immunisierenden Substanzen möglichst schonend extrahiert, so daß das Antigen erhalten bleibt. Hierzu hat man verschiedene Methoden benutzt: Extraktion durch Autolyse oder Wasser, dann durch chemische und ferner durch mechanische Mittel.

a) Extrakte durch Autolyse oder Wasser.

Conradi versuchte durch Autolyse der Bakterien eine leichtere Resorptionsfähigkeit und geringere toxische Wirkung zu erreichen; die Autolysate wurden gewonnen durch mehrtägige Digestion der Agarkulturen in 0,8 proz. Kochsalzlösung bei 37° und Filtration durch Bakterienfilter. Auf diesem Prinzip beruht auch der von Neisser und Shiga hergestellte Typhusimpfstoff; eintägige Agarkulturen werden in 0,8 proz. Kochsalslösung aufgeschwemmt, eine Stunde lang bei 60° erhitzt, 2 Tage bei 37° gehalten, durch ein Bakterienfilter filtriert und mit 0,5 % Phenol versetzt; ähnliche Impfstoffe wurden auch mit Extrakten aus Ruhrbazillen hergestellt. v. Wassermann benutzte zur Immunisierung keimfreie Filtrate nach Neisser-Shiga, die im Vakuumapparat bei 35° zum Rückstand, einem gelblichweißen Pulver, eingedickt werden; dadurch wird die Miteinverleibung derjenigen Stoffe der Bakterienkörper vermieden, die entzündungserregend auf das Gewebe wirken und wohl die Hauptrolle bei der lokalen Infiltration nach Injektion von abgetöteten Kulturen spielen. Das so gewonnene Pulver wird, gelöst in Kochsalzlösung, subkutan verwendet. Brieger, Bassenge und Mayer benutzen lebende Bazillen zur Extraktion, die sie in destilliertem Wasser aufschwemmten und dann bei gewöhnlicher Temperatur schüttelten. Der Schüttelextrakt wurde durch Filter keimfrei gemacht und das wasserhelle klare Filtrat im luftleeren Raum eingeengt, so daß die wirksamen Substanzen einer ganzen Agarkultur in 2 ccm

zusammengedrängt sind und eine einmalige Einspritzung dieser Menge, welche nur geringe lokale Erscheinungen macht, eine beträchtliche, 6 Monate dauernde Immunität herbeiführt. Vergleichende Versuche zwischen dem nach Pfeiffer-Kolle hergestellten Impfstoff (Vollbakterien) und den verschiedenen Bakterienextrakten ergaben, daß zwar bei diesen in der Regel die Reaktionen schwächer waren, daß aber auch die Produktion der Schutzstoffe meist geringer ist als beim Impfstoff nach Pfeiffer-Kolle, so daß es noch nicht sicher ist, ob in der Praxis die Extrakte genügend sicheren Schutz verleihen.

Auch die Aggressine nach Bail (S. 62) sind im wesentlichen Bakterienextrakte; Bail benutzt die Exsudate von infizierten Tieren, die zentrifugiert und durch Zusatz von Karbol und Erwärmen auf 44° sterilisiert werden. Durch wiederholte Einspritzung dieser Exsudate lassen sich Tiere aktiv immunisieren und das Serum der vorbehandelten Tiere hat auch passive Schutzwirkung (Antiaggressine). Mit dieser Methode gelingt eine wirksame Schutzimpfung gegen Bakterien, die früher nicht erreicht wurde, so die Immunisierung der hochempfänglichen Tauben und Kaninchen gegen Hühnercholera, ferner gegen Schweineseuche, auch bei Pest und Milzbrand wurden gute Erfolge erzielt. Ganz ähnliche Resultate wurden aber von Wassermann und Citron mit künstlich aus Kulturen hergestellten Extrakten erzielt. Lebende Reinkulturen wurden nach der Briegerschen Methode durch Schütteln in destilliertem Wasser extrahiert, dann aber nicht durch Filtration, sondern nach Bail durch Zentrifugieren und durch Zusatz von Karbol und Erwärmen auf 44° von Keimen befreit. Aus den verschiedensten Bakterien, Typhus, Cholera, Schweineseuche, Schweinepest, Hühnercholera, Wildseuche wurden Extrakte, „künstliche Aggressine“, gewonnen, welche alle Eigenschaften besitzen wie die Exsudate, die natürlichen Aggressine. Allerdings ist das Extraktionsmittel von Bedeutung; weit besser als die Extraktion mit destiliertem Wasser ist die mit Serum und besonders nach Citron und Pütz mit dem Blutserum der Tierart, welche man schützen will; Tauben können mit einem wässerigen Extrakt aus Hühnercholerabazillen dauernd nicht geschützt werden, wohl aber mit einem Taubenserumextrakt. Die Schutzimpfung mit Aggressinen bedeutet einen großen Fortschritt für die aktive Immunisierung, da sie wirksam, frei von lebenden Bakterien und deshalb für den Impfling ungefährlich ist. Wahrscheinlich lassen sich mit dieser

Methode auch Impfstoffe gegen menschliche Infektionen, besonders gegen Pest herstellen.

Bei der von Emmerich und Loew angegebenen Pyozyanase handelt es sich gleichfalls um durch Autolyse entstandene Bakterienextrakte, die bakterizide Wirkung haben. In alten Kulturen von Pyozyaneusbazillen findet man bei der mikroskopischen Untersuchung des Bodensatzes keine deutliche Bazillen mehr, die Bakterien sind anscheinend durch ihre eigenen Stoffwechselprodukte aufgelöst. Diese enzymartigen Stoffe entfalten aber nicht nur auf Pyozyaneusbazillen, sondern auch auf andere pathogene Bazillen eine stark bakteriolytische Wirkung. Dieses Enzym, die Pyozyanase, wird in der Weise gewonnen, daß alte, üppig entwickelte Kulturen durch Hindurchschicken durch ein Berkefeldfilter von den Bakterien und Bakterienresten befreit und im Vakuum auf etwa $^1/_{10}$ des Volumens eingedampft werden. Die Pyozyanase tötet in vitro Milzbrand-, Typhus-, Pestbazillen, Streptokokken, Staphylo- und Meningokokken und Diphtheriebazillen in kurzer Zeit ab und wirkt auch auf Diphtheriegift entgiftend. Auch im Tierversuch wurde die bakterizide Wirksamkeit und gleichzeitig die Unschädlichkeit festgestellt; Infektionen mit Milzbrand und Diphtherie wurden durch Pyozyanaseinjektionen geheilt. Neuerdings wird das Mittel bei Diphtherie neben der Serumbehandlung durch Versprayen oder Inhalationen teilweise mit Erfolg angewendet, besonders bei den Fällen von Rachendiphtherie, in welchen die Rückbildung der Membranen schleppend vor sich geht und in septischen Fällen. Das Präparat wird von dem Sächsischen Serumwerk in Dresden in den Handel gebracht.

b) Bakterienextrakte durch chemische Mittel.

Tuberkulin. Das ursprüngliche Tuberkulin, Alttuberkulin, wurde von R. Koch im Jahre 1891 angegeben und ist ein Glyzerinextrakt aus Reinkulturen von Tuberkelbazillen. Die 6—8 Wochen alten 4 %igen Glyzerinbouillonkulturen werden bei 90° im Vakuum auf den 10. Teil des Volumens eingeengt und dann durch Tonfilter filtriert. Durch das Eindampfen der Kulturen entsteht eine konzentrierte Flüssigkeit, die 40 % Glyzerin enthält, dabei wird eine Extraktion der Bazillenleiber erreicht; das Alttuberkulin enthält also die ausgelaugten Bakterienleiber und die in die Bouillon übergegangenen Stoffwechselprodukte (Toxine) der Tuberkelbazillen. Die

spezifische Wirkung des Tuberkulins zeigt sich zunächst im Tierexperiment; während das gesunde Meerschweinchen eine Dosis von 1—1,5 g ohne merkliche Beeinflussung erträgt, genügen bei tuberkulösen Tieren Dosen von 0,25—0,5 mg, um das Tier zu töten. Ebensolche Unterschiede finden sich beim Menschen. Der Gesunde ist für Mengen von 1 cg Tuberkulin unempfänglich, die meisten Personen reagieren auf diese Dosis nur mit leichten Gliederschmerzen und vorübergehender Mattigkeit; bei Tuberkulösen tritt dagegen schon bei Mengen von $^1/_{10}$—1 mg Tuberkulin sowohl eine starke allgemeine, wie auch eine örtliche spezifische Reaktion (Herdreaktion) ein; erstere besteht in Fieber, das meist 6—8 Stunden nach der Einspritzung eintritt und sein Maximum nach 9—12 Stunden erreicht. Die lokale Reaktion kann am besten an Lupuskranken beobachtet werden; einige Stunden nach der Injektion fangen die lupösen Stellen an zu schwellen und sich zu röten; in ähnlicher Weise tritt eine Reaktion bei allen im Körper vorhandenen Tuberkuloseherden, aber nur bei diesen auf, bei tuberkulösen Lungenaffektionen infolge von Hyperämie und seröser Durchtränkung des tuberkulösen Gewebes Vermehrung der Rasselgeräusche und des Auswurfs. Diese Wirkung des Tuberkulins ist als spezifische Anaphylaxie des tuberkulösen Organismus gegen das eingeführte Gift aufzufassen. R. Koch empfahl die Tuberkulinreaktion zunächst als diagnostisches Hilfsmittel, besonders für solche zweifelhafte Fälle von beginnender Tuberkulose, in denen es nicht möglich ist, durch die bakteriologische oder physikalische Untersuchung eine sichere Auskunft über die Natur des Leidens zu erhalten, welche aber gerade die meiste Aussicht auf therapeutische Erfolge liefern. In vorgeschrittenen Stadien der Tuberkulose tritt nur ausnahmsweise eine Reaktion ein, sie eignet sich daher besonders für die Stellung einer Frühdiagnose. Eine positive Reaktion ist also prognostisch kein schlechtes Zeichen.

Anfangs wurde das Mittel als Diagnostikum viel benutzt, aber unter dem Eindrucke der ungünstigen Heilresultate, besonders wohl wegen der Furcht, daß durch die Injektion eine Verschleppung der Tuberkulose nach anderen Organen veranlaßt werde, wurde es wieder fallen gelassen. Doch zeigten eine Reihe objektiver Autoren, insbesondere M. Beck, der im Institut für Infektionskrankheiten von 1891—1897 an 2508 Patienten Tuberkulininjektionen machte, daß diese Furcht vollständig unbegründet ist. Niemals war hierbei eine

schädliche Nachwirkung, namentlich niemals eine Verschleppung der Tuberkelbazillen nach anderen Organen nachweisbar, als die Patienten nach Jahren einer erneuten Untersuchung unterworfen wurden.

Die diagnostische Impfung wird in folgender Weise ausgeführt: Zunächst wird die Temperatur des Patienten mindestens einen oder besser zwei Tage lang beobachtet, um die Überzeugung zu gewinnen, daß sie sich unterhalb von 37° bewegt. Kranke mit Temperaturen über 37°, namentlich solche mit Mischinfektionen, sind ungeeignet für die diagnostische Anwendung des Tuberkulins. Die Injektion erfolgt subkutan und beginnt mit 0,1 mg Tuberkulin. Als positive Reaktion gilt eine Steigerung von 0,5° gegenüber den bei den vorhergehenden Messungen erreichten Höchsttemperaturen, außerdem tritt eine ausgesprochene Beeinflussung des Allgemeinbefindens ein. Erfolgt auf die erste Einspritzung gar keine oder nur eine geringe Temperaturerhöhung, dann wird mit der Dosis nicht gestiegen, sondern, nachdem die Temperatur wieder vollkommen zur Norm zurückgekehrt ist, dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Sehr oft zeigt sich dann, daß die nunmehr eintretende zweite Reaktion, obwohl die Dosis die nämliche geblieben ist, stärker ausfällt als die erste. Wenn nach den ersten niedrigen Dosen keine Reaktion eingetreten ist, dann steigt man langsam weiter bis 5 mg und schließlich auf 10 mg. Letztere Dosis gibt man der Sicherheit halber zweimal, und erst wenn darauf keine Reaktion erfolgt, ist man zu der Annahme berechtigt, daß keine frische oder im Fortschreiten befindliche Tuberkulose vorliegt. Auch in der Veterinärmedizin hat das Tuberkulin praktische Bedeutung als Diagnostikum gefunden, namentlich zur systematischen Bekämpfung der Rindertuberkulose bei der Tierzucht. Durch Verwendung von Perlsuchtbazillen wird ein Perlsuchttuberkulin, Bovotuberkulin, gewonnen.

Aus dem positiven Ausfall der Reaktion allein, besonders bei größeren Dosen, kann man jedoch die Diagnose einer tuberkulösen Lungenerkrankung nicht stellen, da sie auch bei latenten inaktiven Herden auftritt, vielmehr muß die Reaktion im Zusammenhang mit den übrigen Symptomen einer beginnenden Lungentuberkulose verwertet werden. Der positive Ausfall der Reaktion spricht nur dafür, daß der Untersuchte mit Tuberkulose überhaupt infiziert ist. Nur die positive lokale Herdreaktion erlaubt eine Diagnose über den Sitz der Erkrankung.

Das in Deutschland in Handel kommende Tuberkulin wird staatlich auf seinen gleichbleibenden Gehalt an Toxinen durch Prüfung an tuberkulösen Meerschweinchen kontrolliert. Das Präparat ist nur im unverdünnten Zustand längere Zeit haltbar; die Verdünnungen sind jedesmal mit 0,5 % Karbollösung herzustellen.

Außer der subkutanen Tuberkulindiagnostik werden auch Proben angewendet, die bei Tuberkulösen am Ort der Einverleibung

eine örtliche Reaktion hervorrufen, die Stichreaktion nach Escherich, die kutane (v. Pirquet), die perkutane (Moro) und die konjunktivale (Wolff-Eisner, Calmette). Bei der Stichreaktion wird mit einer feinen Kanüle $^1/_{10}$ ccm einer starken Tuberkulinverdünnung in die obere Epidermis so injiziert, daß eine stehenbleibende, prallgespannte Quaddel entsteht. Bei positiver Reaktion rötet sich der Stichkanal oder ein Teil desselben und schwillt an. Bei der kutanen Impfung werden 2 Tropfen unverdünnten Alttuberkulins in einem Abstand von etwa 10 cm auf die gereinigte Haut des Unterarms getropft und hierauf mit einem Impfbohrer Skarifikationen ausgeführt. Bei positiver Reaktion tritt schon nach 6 Stunden eine entzündliche Rötung und Infiltration der Impfstelle ein von verschiedener Intensität, meist entwickelt sich eine Papel, die meist nach 24—48 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hat. Bei negativer Reaktion zeigt die Impfstelle keine Veränderung. Bei der perkutanen Impfung wird eine 50 prozentige, aus gleichen Teilen Alttuberkulin und Lanolin bestehende Salbe eingerieben, wobei gleichfalls eine Reaktion in Form von knötchenförmigen papulösen Effluoreszenzen auftritt. Bei der konjunktivalen Reaktion (Ophthalmoreaktion) wird 1—2 Tropfen einer 1 prozentigen Alttuberkulinlösung in den Konjunktivalsack eingeträufelt oder eine 1—2 prozentige Tuberkulinsalbe mit einem Glasstab eingestrichen. Die Reaktion tritt meist nach 6 Stunden auf in Form einer entzündlichen Reizung der Konjunktiva, von leichter Rötung bis zu starker Entzündung mit seröser Durchtränkung und leicht fibrinösem Exsudat. Das nicht behandelte Auge bleibt normal. Die Ophthalmoreaktion ist nicht so harmlos wie ursprünglich angenommen wurde, und ist kontraindiziert bei allen Augenerkrankungen, seien sie tuberkulös oder nicht. Die v. Pirquetsche kutane Reaktion gilt richtig ausgeführt der subkutanen an Zuverlässigkeit als gleichwertig, und wird wegen ihrer Gefahrlosigkeit und leichten Ausführbarkeit sehr häufig angewendet, insbesondere bei Kindertuberkulose, bei Erwachsenen hat sie geringeren Wert.

Die therapeutische Anwendung des Tuberkulins hat anfangs vielfach zu Mißerfolgen geführt, doch lag dies hauptsächlich an der falschen Anwendung des Mittels, indem auch Fälle behandelt wurden, die nicht geeignet waren; speziell die vorgeschrittenen fieberhaften Fälle, bei denen fast stets eine Mischinfektion mit Streptokokken zu beobachten ist, eignen sich nicht für die Tuberkulinbehandlung, eben-

sowenig Fälle mit erheblicher Gewebseinschmelzung. Dagegen ist bei Fällen von beginnender, reiner Tuberkulose eine günstige Beeinflussung des Tuberkuloseprozesses zu konstatieren. Man beginnt bei der Behandlung mit ganz kleinen Dosen $^1/_{10}$ mg und steigt langsam unter möglichster Vermeidung größerer Reaktionen um je $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ mg, bis man 50 mg und mehr erreicht hat; von manchen Seiten wird bis zu einer Maximaldosis von 1000 mg gestiegen. Eine richtig geleitete Tuberkulinkur wirkt nach zwei Richtungen hin heilsam: sie erzeugt eine lokale Hyperämie des Krankheitsherdes mit Exsudation und Lymphozytenumwallung, ferner tritt durch die langsam steigenden Dosen Tuberkulin eine Giftfestigkeit (Giftimmunität) ein; beide Wirkungen sind von begrenzter Dauer. Es ist daher nach Petruschky ein etappenförmiges Vorgehen erforderlich, um ein dauernd günstiges Resultat zu erzielen. Die Kur kann auch ambulant erfolgen, doch kann sie nur erfolgreich von einem Arzt geleitet werden, der das richtige Verständnis für die Wirkungsart des Tuberkulins hat. Besonders günstig ist die Kombination der Tuberkulin- mit der sonstigen Heilstättenbehandlung. In neuerer Zeit wird das Tuberkulin immer mehr therapeutisch benutzt, und die Erfolge sind günstigere, seit man die geeigneten Fälle auszusuchen gelernt hat. Die bei der Behandlung erzielte Tuberkulinunempfindlichkeit ist aber nicht gleichbedeutend mit völliger Ausheilung der Tuberkulose, sondern nur ein Teil einer beginnenden Immunität und eine Steigerung der bereits vorhandenen aktiven Immunisierungsvorgänge.

Außer dem Alttuberkulin werden von den Höchster Farbwerken Präparate aus keimfreier Tuberkelbazillenbouillon (Originaltuberkulin-Alt, TOA) hergestellt; gut gewachsene TB-Kulturen werden durch Bakterienfilter filtriert und dann im Vakuum eingedampft. Ferner bringen die Höchster Farbwerke sensibilisierte, d. h. mit Immunserum behandelte, somit mit Immunkörpern beladene Tuberkelbazillen in den Handel, die therapeutisch zum Teil mit Erfolg verwendet werden. Das Prinzip ist das der kombinierten Immunisierung nach Besredka. Durch Züchtung von TB auf albumosefreien flüssigen Nährböden und Filtration wurde von R. Koch ein albumosefreies Tuberkulin hergestellt.

Tuberkulin Béranek ist ein Gemisch von den extrazellulären filtrierbaren und den intrazellulären Produkten der TB, es wird durch Extraktion der Bazillen mit Phosphorsäure bei 60—70° gewonnen.

Tuberkulin Denys ist die filtrierte Bouillonkultur von TB. Die Dosierung dieser Präparate erfolgt nach demselben Prinzip wie bei dem Alttuberkulin.

Das von Landmann hergestellte Tuberkulol Merck ist aus hochvirulenten TB-Kulturen mittels fraktionierter Extraktion bei schrittweise von 37—100°

steigender Temperatur gewonnen; man erhält auf diese Weise sämtliche in den Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffe möglichst unverändert und frei von Nebenprodukten. Landmann konnte damit gesunde Tiere so immunisieren, daß sie gegen eine nachfolgende bakterielle Infektion geschützt waren, ferner wurden vorher infizierte Tiere durch eine kurz nach der Infektion einsetzende Behandlung geheilt. Auch beim Menschen erzielte Landmann günstige Resultate bei beginnenden Fällen, man beginnt mit kleinsten Mengen und steigt unter Vermeidung stärkerer Reaktionen langsam in die Höhe. Das Bovotuberkulol wird von Rindertuberkelbazillen gewonnen.

Das Tuberkulozidin von Klebs ist ein mit Alkohol und Wismut behandeltes Tuberkulin; es soll nicht mehr die schädlichen Substanzen des Tuberkulins, sondern nur noch die heilenden enthalten und wird innerlich per os genommen.

Die Tulase nach v. Behring wird durch Behandlung von Tuberkelbazillen mit Chloralhydrat dargestellt; nach wochenlangem Stehen scheidet sich eine vollkommen klare Flüssigkeit von einem wachsähnlichen Rückstand ab, der durch sorgfältiges Verreiben mit Wasser in eine gleichmäßige Daueremulsion verwandelt wird, die von ihrem milchartigen Aussehen die Bezeichnung Tulaselaktin erhalten hat. Die Bazillen sind durch die Behandlung so verändert, daß sie auch vom subkutanen Gewebe aus resorbiert werden.

Von Deyke wurde aus einem von Lepromen gezüchteten Bazillus, Streptothrix leproides, ein Fettkörper extrahiert, das Nastin, welches mit Benzoylchlorid gemischt bei Lepra Reaktionen auslöst und therapeutischen Erfolg zeigt; das Präparat Nastin-B wird von der Fabrik Kalle in den Handel gebracht; aus Tuberkelbazillen wurde ein ähnliches Fett, Tuberkulonastin, gewonnen. Ferner wurden von Deyke und Much aus Tuberkelbazillen mittels chemischer Mittel (Cholin und Neurin) die in den Bazillen enthaltenen Eiweißkörper und Fettkörper in eine lösliche Form übergeführt; mit diesen Präparaten, Tb-A und TB-L, gelang es, Meerschweinchen zu immunisieren und vor einer Infektion zu schützen.

Von Uhlenhuth wird aus leprösen Organen durch Auflösung mit Antiformin ein „Leprin“ gewonnen, das zu Immunisierungs- und auch zu diagnostischen Zwecken dienen kann.

Malleïn. Das Malleïn ist ähnlich wie das Tuberkulin gewonnen und gehört ebenfalls zu den Bakterienproteïnen. Zur Herstellung des Malleïns werden nach Roux und Nocard hochvirulente Rotzkulturen in Bouillon mit 5 % Glyzerinzusatz nach einem einmonatlichen Aufenthalt im Brutschrank durch Erhitzen sterilisiert, bis auf den zehnten Teil ihres Volumens eingedampft und filtriert. Das so erhaltene rohe Malleïn hält sich bei einem Gehalte von 50 % Glyzerin lange, wenn es gegen Licht und Wärme geschützt ist. Die Wirkung des Mittels ist offenbar nach der Herstellungsweise und dem Alter des Präparates verschieden, woraus sich die mehrfach einander widersprechenden Angaben der Autoren zum großen Teil erklären lassen. Die Ansichten über seine diagnostische

Brauchbarkeit bei latentem Rotz sind geteilt, da es auch oft bei nicht rotzigen Tieren Reaktionen hervorruft; von mancher Seite wird dem Mittel überhaupt jeder Wert abgesprochen. Neuerdings wird auch die Agglutination zur Rotzdiagnose benutzt und hierzu von der Firma Merck in Darmstadt ein Rotzdiagnostikum in den Handel gebracht, das ähnlich wie das Typhusdiagnostikum aus fein zerriebenen Bazillen besteht.

Auch bei anderen Bakterien wurde die Extraktion der immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern mittels chemischer Substanzen versucht. So stellten Lustig und Galeotti aus Pestkulturen durch Behandlung mit Kalilauge und Fällung mit Essigsäure eine Substanz dar, die sie als ein Nukleoproteïd betrachten; in getrocknetem, pulverisiertem Zustand ist das Präparat lange haltbar und leicht dosierbar; bei Gebrauch wird die betreffende Menge in 1 proz. Natr. carbon.-Lösung aufgelöst. Das Berner Seruminstitut gibt ein solches Präparat ab, ebenso einen nach derselben Methode aus Choleravibrionen hergestellten Impfstoff, der im Tierversuch eine schon nach 24 Stunden eintretende Immunität erzeugt.

Von Bassenge wurden mittels Lezithin aus Typhusbazillen wirksame Gifte gewonnen, damit verbehandelte Tiere waren lange Zeit hindurch gegen eine spätere Typhusinfektion mit der 20 fachen tödlichen Menge geschützt, doch scheinen diese Lezithinextrakte aus Bakterien nach M. Wassermann und Seitz nur vorübergehenden, lokalen Schutz zu erzeugen, der nicht spezifisch ist (Erhöhung der Resistenz).

Von der Scheringschen Fabrik werden Bazillenpräparate in den Handel gebracht, die nach E. Levy durch Einwirkung von chemisch indifferenten Stoffen wie Zuckerarten, Glyzerin, Harnstoff u. a. in starker Konzentration auf Bakterien (Tuberkel-, Typhus- und Rotzbazillen) gewonnen werden, wodurch die Bakterien ohne Zuhilfenahme höherer Temperaturen vorsichtig abgetötet und dabei die Antigene geschont werden. Die pulverförmigen Präparate werden in sterilem Wasser aufgelöst und dienen zu Immunisierungs- und Heilzwecken.

c) Bakterienextrakte durch mechanische Mittel.

Tuberkulin TR. Dieses Tuberkulin, dessen Herstellungsweise von R. Koch im Jahre 1897 veröffentlicht wurde, ist grundverschieden von dem früheren Präparat und hat nur den Namen und

die Provenienz aus Tuberkelbazillenkulturen mit diesem gemein. Das Tuberkulin TR besteht aus unveränderten Inhaltsstoffen der frischen möglichst virulenten Tuberkelbazillen, die ohne chemische Eingriffe auf mechanischem Wege in eine resorbierbare Form übergeführt sind. Dies geschieht folgendermaßen: die lebenden Kulturen werden im Vakuumexsikkator getrocknet, mit Maschinen zerrieben und mit destilliertem Wasser aufgenommen. Durch wiederholtes Zentrifugieren läßt sich diese Flüssigkeit in eine obere klar durchsichtige Schicht, welche frei von Bakterienresten ist, und in einen Bodensatz trennen. Die oberste Schicht nannte Koch TO und der gebliebene Rest, der nochmals getrocknet, dann verrieben und zentrifugiert wird, wird als Tuberkulin TR bezeichnet. Meerschweinchen konnten mit TR immunisiert werden, so daß sie wiederholte Impfungen mit virulenten Kulturen ertrugen, ohne infiziert zu werden; es tritt Bakterienimmunität ein. Infizierte und dann mit TR behandelte Meerschweinchen zeigten regressive Veränderungen in den bereits erkrankten Organen.

Neutuberkulin (Bazillenemulsion) ist eine Aufschwemmung gut getrockneter und verriebener Tuberkelbazillen in Wasser mit Zusatz gleicher Teile Glyzerin; das von den Höchster Farbwerken in den Handel gebrachte Präparat ist eine Aufschwemmung von 0,5 g Tuberkelbazillen in einem Gemisch von 50 ccm Wasser und 50 ccm Glyzerin. 1 ccm des Präparats entspricht 5 mg der pulverisierten Tuberkelbazillen. Die Behandlung beginnt mit $^1/_{1000}$ mg und steigt in Intervallen von 5—8 Tagen je nach der Höhe der Dosis allmählich bis auf 10 mg. Wright bestimmt zur Kontrolle der Behandlung den opsonischen Index, der bei Tuberkulose fast stets unter der Norm ist, aber bei entsprechender Behandlung steigt. Nach jeder Injektion tritt zunächst eine negative Phase ein, die abgewartet werden muß, ehe die nächste Injektion vorgenommen wird. Von Wolff-Eisner wird ein Gemisch von Alttuberkulin und Bazillenemulsion, Mischtuberkulin, empfohlen, um eine Immunisierung mit möglichst vielen Stoffen, den Giftstoffen und den aufgeschlossenen Bazillenleibern zu erreichen.

Bakterienplasmine (H. Buchner und M. Hahn). Diese Methode geht von der Entdeckung E. Buchners aus, dem es gelang, den plasmatischen Zellsaft, d. h. die vollen Inhaltsbestandteile niederer Pilze unter Ausschluß jeder chemischen Einwirkung, also

so gut wie unverändert, zu gewinnen. Die Methode besteht in mechanischer maschineller Zerreibung der feuchten Pilzmasse unter Zumischung von Infusorienerde und feinem Quarzsand und nachfolgender Auspressung des so gewonnenen Teiges in der hydraulischen Presse bei 4—500 Atmosphären. E. Buchner zeigte, daß mit dem auf diese Weise hergestellten Preßsaft der Hefe echte alkoholische Gärung von Zuckerlösung zustande kommt. Die Gärung gelingt also mit dieser vollkommen zellenfreien, eiweißhaltigen Lösung ohne Anwesenheit und Mitwirkung irgendwelcher lebender Organismen, während man früher die Gärtätigkeit als unbedingt an die lebende Zelle gebunden ansah; offenbar löst also bei der Gärung die Hefezelle nicht als solche durch ihren Lebensprozeß die Wirkung aus, sondern es ist für diese Leistung der Zelle ein besonderer enzymartiger Stoff vorhanden, der als eigentlicher Träger der Gärwirkung angesehen werden muß. Dieser Stoff, der den Namen Zymase erhalten hat, ist zwar das Produkt der Hefezelle, kann aber, wenn er einmal von dieser fertig gebildet wurde, auch unabhängig von der lebenden Zelle seine Wirkung ausüben. H. Buchner und M. Hahn suchten die Inhaltsstoffe der Bakterien auf gleichem Wege zu gewinnen; durch Zerreiben der Bakterienmassen und nachheriges Auspressen bei 4—500 Atmosphären wurden bei einer Reihe von Bakterien, Cholera-, Typhus-, Tuberkel-, Milzbrandbazillen, sowie Staphylokokken Zellsäfte gewonnen, die als Plasmine bezeichnet werden (Typhoplasmin, Choleraplasmin, Tuberkuloplasmin usw.). Im Tierversuch zeigten diese Plasmine immunisierende Wirkungen, doch sind beim Menschen keine Versuche damit angestellt worden.

Mac Fadyen und Rowland stellten nach einem ähnlichen Prinzip einen Impfstoff aus Typhus- und Cholerabakterien her, indem sie die getrockneten Bakterien durch flüssige Luft bei — 180° hart gefrieren ließen und in diesem Zustand fein zerrieben; die so erhaltenen Stoffe sind als Endotoxine aufzufassen.

Nach Loeffler werden Bakterien 2—3 Stunden bei 120° getrocknet und zu feinem Pulver zerrieben; dabei wird die antigene Eigenschaft der Bakterien vollkommen erhalten, so daß damit die verschiedenen Antikörper erzeugt werden können. Besredka erhitzte Agarkulturen bei 60° 1 Stunde lang, trocknete sie im Vakuum und zerrieb sie dann im Achatmörser 1 Stunde lang, eine Aufschwemmung des Pulvers in Kochsalzlösung wird zwei Stunden im

Wasserbad bei 60° stehen gelassen, die Bazillenmasse fällt zu Boden und die darüberstehende Flüssigkeit stellt eine Lösung des Endotoxins dar.

5. Immunisierung mit Stoffwechselprodukten der Bakterien.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, bilden verschiedene Bakterienarten in flüssigen Nährböden lösliche Gifte. Das von den Diphtheriebazillen gebildete Toxin wurde zuerst von Roux und Yersin, das Tetanustoxin von Faber, Brieger und C. Fraenkel dargestellt. Die ersten Versuche über aktive Immunisierung mit Stoffwechselprodukten von Bakterien wurden von Salmon und Smith im Jahre 1886 gemacht, sie immunisierten Tauben gegen Hog-Cholera durch Behandlung mit den filtrierten Kulturen der Hog-Cholerabazillen. Charrin immunisierte Kaninchen gegen Pyozyaneusinfektion durch die löslichen Kulturprodukte des B. pyocyaneus. Bei diesen beiden Versuchen handelte es sich aber um Bakterienimmunität und nicht um Giftimmunität. Foà und Bonome zeigten dann die Möglichkeit einer Immunisierung gegen ein Bakteriengift bei ihren Versuchen mit filtrierten Proteuskulturen, und R. Koch hat in seinen ersten Arbeiten über das Tuberkulin zuerst diese rationelle Methode der Giftimmunisierung durch Aufsteigen von kleinen zu immer größeren Giftdosen angegeben.

C. Fraenkel schwächte die Giftwirkung des Diphtheriegiftes durch Erwärmen auf 60° ab, während v. Behring und Kitasato hierzu chemische Mittel, insbesondere Jodtrichlorid benutzten. Es zeigte sich, daß Tiere, welche mit einem solchen abgeschwächten Gift vorbehandelt waren, allmählich auch das unveränderte Toxin ertrugen, sie hatten also Immunität gegen das Toxin gewonnen. v. Behring und Kitasato zeigten dann, daß das Blut bzw. das Blutserum solcher aktiv gegen Toxine immunisierter Tiere antitoxische Eigenschaften besitzt, und daß man mit einem solchen Serum andere Tiere gegen das betreffende Toxin schützen und kranke Tiere heilen kann. Durch diese fundamentale Entdeckung waren die Grundlagen für die passive Immunisierung und die Blutserumtherapie gegeben.

Die aktive Immunisierung mit Giften hat dadurch für die Praxis eine große Bedeutung bekommen, daß mit ihrer Hilfe bei Tieren die Antitoxine gewonnen werden. Dagegen ist die direkte aktive Giftimmunisierung beim Menschen praktisch nicht verwertbar. Direkt

schädlich wäre sogar der Versuch, bei ausgebrochener Krankheit, z. B. bei Diphtherie, durch Toxinbehandlung eine vermehrte Antitoxinbildung im Körper anzuregen, da die Menge des bereits von den Bakterien gebildeten Toxins so groß sein kann, daß sie den Zellen schädlich ist. Eine künstliche Toxineinverleibung würde die Krankheit ungünstig beeinflussen und sogar den letalen Ausgang herbeiführen; hier ist daher ausschließlich die unmittelbare Zuführung des Antitoxins (Blutserumtherapie) am Platze.

II. Passive Immunisierung.

Während das Blut natürlich resistenter Tiere nicht imstande ist, auf andere Tiere Immunität zu übertragen, besitzt, wie v. Behring zeigte, das Blut künstlich gegen gewisse Infektionskrankheiten immunisierter Tiere starke schützende Eigenschaften. Schon vorher hatten Richet und Héricourt im Jahre 1888 berichtet, daß das Serum eines Hundes, der gegen Staphylokokken immunisiert war, bei anderen Tieren schützende Eigenschaften gegen diese Infektion ausübt. Babes und Lepp zeigten ferner 1889, daß die immunisierenden Stoffe bei Lyssa im zirkulierenden Blut sein müssen und mit dem Blute übertragen werden können. v. Behring und Kitasato teilten dann in einer im Dezember 1890 erschienenen Arbeit mit, daß es möglich ist, mittels eines von aktiv immunisierten Tieren gewonnenen Serums mit Diphtherie und Tetanus infizierte Tiere sowohl zu heilen als auch die gesunden derartig vorzubehandeln, daß sie später nicht mehr an Diphtherie bzw. an Tetanus erkrankten. Eingehende und für unsere Kenntnisse über passive Immunisierung äußerst wichtige Versuche machte Ehrlich mit verschiedenen Pflanzengiften (Rizin, Abrin und Robin). Ehrlich zeigte, daß das Blut gegen Rizin und Abrin hochimmunisierter Tiere, dem Rizin oder Abrin zugemischt, diese Gifte für andere, nicht vorbehandelte Mäuse völlig unschädlich macht. Ebenso schützte die vorherige Injektion kleiner Mengen des Serums gegen die nachfolgende Einverleibung des Giftes. Dabei zeigte sich eine deutliche Spezifität dieser Schutzstoffe, das Serum der rizinfesten Tiere schützte nur gegen Rizin, das der abrinfesten nur gegen Abrin. Gleichzeitig stellte Ehrlich fest, daß nicht nur mit dem Blutserum der immunisierten Tiere, sondern auch mit der Milch aktiv immunisierter Mütter eine passive temporäre Übertragung der Immunität auf andere Individuen möglich ist.

Bei Versuchen an Mäusen mit Rizin und Abrin zeigte sich, daß Junge von einem abrinimmunen Vater und einer nicht immunisierten Mutter keine Abrinimmunität erbten, während immunisierte Mütter ihre Giftfestigkeit auf ihre Nachkommen vererbten. Es war also die künstliche Immunität nicht durch den Vater, sondern durch die Mutter übertragen worden. Daß hierbei die Milch wesentlich beteiligt ist, konnte Ehrlich durch seinen Ammenversuch beweisen. Nach dem Wurf einer immunisierten und einer ungefähr gleichzeitig befruchteten Kontrollmaus wurden die Mütter vertauscht. Die von der immunen Maus abstammenden, aber von einem normalen Kontrolltier gesäugten Jungen besaßen schon nach 21 Tagen nur noch einen außerordentlich niedrigen Immunitätsgrad, während die immune Amme den von der nichtimmunen Maus abstammenden Säuglingen mit ihrer Milch einen relativ hohen Grad von Immunität verlieh. Auch für Tetanus und Diphtherie wurde die Übertragung der antitoxischen Immunität durch die Milch auf den Säugling erwiesen. Hierbei zeigten Ehrlich und Hübener, daß die von der Mutter übertragene Immunität mit dem Ende des zweiten Monats, sicher nach dem dritten Monat, erlischt. Diese Immunität ist demnach eine vorübergehende und geht nach der Ausscheidung der Antitoxine wieder verloren. Die Enkelgenerationen, d. h. solche Tiere, die der Paarung der Nachkommen immuner Eltern entstammen, zeigen daher keine Spur von Giftimmunität mehr.

Im Gegensatz zu der aktiven Immunisierung tritt bei dieser passiven Serumübertragung keinerlei Reaktion im geimpften Körper ein, es bildet sich kein neues Antitoxin. Ferner tritt der Impfschutz sehr rasch, meist sofort nach der Einverleibung des Serums ein, dagegen geht er wenigstens bei der Verwendung fremdartigen Serums auch bald, meist innerhalb 10—14 Tagen wieder verloren, da die im Serum befindlichen Antitoxine wieder aus dem Körper auf verschiedenen Wegen ausgeschieden oder auch irgendwie zerstört werden. Die antibakteriellen Sera werden sogar noch früher unwirksam, da sich im Körper Antiambozeptoren bilden.

Die antitoxischen Sera wirken nur neutralisierend auf das von den Bazillen sezernierte Gift, dagegen nicht auf die Bakterien selbst. Verschieden hiervon sind die bakteriziden oder antiinfektiösen Sera (Typhus, Cholera, Pest u. a.); diese töten die lebenden Bakterien ab, lassen aber die in oder an diesen befindlichen Gifte unbeeinflußt, so daß unter Umständen ein Tier bei der Anwendung dieser Sera trotzdem noch stirbt und zwar an Vergiftung. Der Unterschied zwischen antitoxischem und bakterizidem Serum läßt sich beim B. pyocyaneus beobachten. Wie von Wassermann zeigte, erhält man bei dieser Bakterienart je nach dem Vorgange des Immunisierens ein antitoxisches oder ein bakterizides Serum, und zwar das erstere durch Vorbehandlung der Tiere mit den von den

Bazillen befreiten Bouillonkulturen, das letztere mit den Bazillenleibern selbst. Das bakterizide Serum schützte nicht gegen das Gift, das antitoxische gegen das Gift, aber auch gegen die Bazillen selbst. Auch bei Diphtherie gelang es, neben dem antitoxischen ein bakterizides Serum zu gewinnen; dieses war durch Vorbehandlung von Tieren mit den Leibern der Diphtheriebazillen, das erstere durch Einverleibung der Sekretionsprodukte der Diphtheriebazillen, des Diphtherietoxins hergestellt. Die Art des gewonnenen Serums hängt also nicht nur von der Bakterienart, sondern noch mehr von der Art der Bakterienstoffe ab, mit denen ein Tier vorbehandelt wird.

In neuerer Zeit wurden von verschiedenen Seiten Versuche gemacht, die in den Bakterienleibern enthaltenen Toxine darzustellen; bei Typhus- und Cholerabazillen wurden Toxine gewonnen, welche die Eigenschaften von Antigenen besitzen, d. h. die Bildung von Antitoxinen auslösen. Man hat daher vielfach den früher scharf betonten Gegensatz zwischen sezernierten Giften und Endotoxinen fallen gelassen; es ist oft schwer zu unterscheiden, ob die Bakterien das in den Kulturen nachweisbare Gift sezernieren oder nach Auflösung ihrer Leibessubstanzen durch Mazeration abgegeben haben. Allerdings stehen diese Gifte an Wirksamkeit den seither als typisch betrachteten Diphtherie- und Tetanustoxinen bedeutend nach und zeigen auch nicht streng spezifische Wirkung; ferner neutralisieren die daraus hergestellten Antitoxine nicht immer nach dem Gesetz der Multipla (S. 21), sondern nur in gewissen Grenzen, so daß doch gewisse Verschiedenheiten vorhanden sind.

Für die praktische Verwertung eines Serums mußte man die bei der Immunisierung spezifisch entstehenden Immunsubstanzen möglichst anhäufen. Diese Möglichkeit verdanken wir vor allem den Arbeiten Ehrlichs, der zuerst ein Serum von relativ hohem Antitoxingehalt herstellte; jetzt ist man in der Lage, ein Serum von hoher Schutzkraft, das also schon in kleinen Mengen wirksam ist, fabrikmäßig herzustellen. Die Immunisierung gegen Bakteriengifte bot anfangs große Schwierigkeiten; zunächst ist die Gewinnung eines starken und gleichmäßigen Giftes notwendig, dessen niedrigste tödliche Dosis bestimmt werden muß. Sehr schwierig ist dann das Erlangen der Grundimmunität, d. h. einer Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen eine sonst noch eben sicher tödliche Dosis. Hierzu benutzt man entweder Gift, das durch Zusatz von chemischen Stoffen (Jod) abgeschwächt ist, oder man beginnt mit kleinen, weit unter der töd-

lichen Dosis gelegenen Mengen, oder endlich man verwendet ein Gemisch von Toxin und Antitoxin, erst dann injiziert man kleine Dosen des unveränderten Giftes, die dann allmählich gesteigert werden. Nach jeder Gifteinverleibung reagiert der Organismus der Tiere in Gestalt von Temperatursteigerung, Veränderung des Körpergewichtes und des Allgemeinbefindens; man wartet daher mit jeder neuen Giftinjektion, bis die vorhergehende Reaktion völlig vorübergegangen ist. Öfters beobachtet man bei hochimmunisierten Tieren eine Überempfindlichkeit gegen das Gift, die Tiere gehen trotz sehr bedeutenden Antitoxingehaltes ihres Blutes oft schon nach relativ geringfügigen Giftdosen zugrunde (S. 82). Brieger und Ehrlich beobachteten die Menge des Antitoxins in der Milch einer tetanusimmunisierten Ziege bei den einzelnen Reaktionen während der Immunisierung. Nach jeder neuen Toxineinverleibung folgt zunächst ein Rückgang des vorher vorhandenen Antitoxins, welcher nicht etwa der durch das neu eingeführte Gift neutralisierten Antitoxinmenge entspricht, sondern außerordentlich viel bedeutender ist (negative Phase). Vom 5. Tage ab folgt eine zweite Periode, in der der Antitoxingehalt stetig ansteigt, um sich weit über den ursprünglichen Antitoxingehalt zu erheben (positive Phase). Am 17. Tage wird das Maximum erreicht; dieser Kulminationspunkt wird jedoch nur ganz kurz festgehalten (2. negative Phase), es folgt ein zweiter Abfall, dann kommt die 4. Phase, die Phase des Konstantbleibens des Antitoxins. Bei Tieren, die einmal hochimmunisiert sind, genügt es, alle Monate mehrere Male Toxininjektionen vorzunehmen, um den Immunitätsgrad festzuhalten. Zu der Gewinnung des antitoxischen Serums im großen werden allgemein Pferde benutzt. Bei den einzelnen Serumarten ist die Technik der Immunisierung verschieden.

Die Gewinnung eines wirksamen antibakteriellen Serums ist ziemlich schwierig; zwar gelingt es leicht, durch aktive Einverleibung anfangs von abgetöteten und später von lebenden Kulturen ein die spezifischen Antikörper enthaltendes Serum zu gewinnen, doch sind die bis jetzt hergestellten Sera noch von ziemlich niedrigem Wirkungswert; es ist aber zu hoffen, daß durch Auswahl geeigneterer Versuchstiere und modifizierte Methoden ein für praktische Zwecke brauchbares Serum hergestellt werden kann. Zurzeit ist aber zur Erzielung einer Bakterienimmunität die aktive Immunisierung besonders mit abgetöteten Kulturen der passiven überlegen.

Diphtherie.

v. Behring und Wernicke machten in ihrer im Jahre 1892 erschienenen Arbeit die ersten Mitteilungen über die Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei der Diphtherie. Die dabei von den beiden Autoren erzielten Resultate waren damals schon so weit zum Abschluß gekommen, daß sie bereits an eine Verwertung für den durch die Diphtherie bedrohten und für den diphtheriekranken Menschen denken konnten. Die ersten bei großen Tieren hergestellten Sera hatten schon deutliche Heilwirkung; besonders wirksame Sera erhielt Wernicke bei Hunden.

Bei der Herstellung des Diphtherieserums macht die Grundimmunität, die primäre Immunisierung der Tiere gewisse Schwierigkeiten. C. Fraenkel benutzte hierzu 3 Wochen alte Bouillonkulturen, welche 1 Stunde lang auf 65—70° erhitzt worden waren, v. Behring schwächte das von den Diphtheriebazillen gewonnene Gift durch Zusatz von Jodtrichlorid, Roux und Martin durch solchen von Jodjodkaliumlösung ab. Neuerdings nimmt man nach v. Behring sehr starke Verdünnungen des Diphtheriegiftes, die eben noch krankmachende Wirkungen zeigen, oder ein Gemisch von Toxin und Antitoxin mit geringem Überschuß von Toxin.

Nachdem so ein gewisser Immunisierungsgrad erreicht ist, wird dann vollwirksames Diphtheriegift in steigenden Dosen angewandt. Von der Wirksamkeit des Diphtheriegiftes hängt in erster Linie die Gewinnung eines hochwertigen Serums ab. Man läßt hierzu die Diphtheriebazillen im Brütschrank einige Wochen stehen und gibt dann reichlich Toluol zu, wodurch die Bakterien abgetötet werden und allmählich zu Boden sinken. Roux gewinnt das Gift durch Filtration mittels Porzellanfilter von 2—4 Wochen alten Kulturen. Wird das Diphtheriegift im Dunkeln und kühl gehalten, so behält es lange seine Wirksamkeit, besonders auch, wenn es in einem bis oben gefüllten und mit luftdichtem Verschluß versehenen Gefäß und mit einem antiparasitären Mittel (Toluol) versetzt aufbewahrt wird.

Für die Gewinnung des Diphtherieserums werden ausschließlich Pferde benutzt, die sich relativ leicht immunisieren lassen. Nach jeder subkutanen Gifteinverleibung treten bei den zu immunisierenden Tieren Reaktionen auf, welche sich in Allgemeinerscheinungen (Temperatursteigerung) und lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle (Infiltrationen) äußern. Je nach der Empfänglichkeit des Tieres und nach der Menge des Giftes richtet sich der Verlauf der Reaktion. Die Tiere müssen dabei sorgfältig beobachtet und besonders auch gewogen werden; sobald sich eine dauernde Abnahme des Körpergewichtes zeigt, sind die Injektionen zu unterbrechen. Man kann bei der Immunisierung langsam vorgehen, oder aber man steigt rasch mit den Dosen. Es ist notwendig, große Giftmengen zur Verfügung zu haben und bei einem Wechsel das neu in Gebrauch zu ziehende Gift mit dem alten gleichwertig zu machen. Allmählich vertragen die Tiere sehr große Mengen Diphtheriegift (1 Liter und mehr) auf einmal. Meist ist der Immunisierungsprozeß in 2—3 Monaten beendet und das Blutserum

der Tiere hat dann eine sehr beträchtliche antitoxische Eigenschaft erlangt. Der höchste Grad ist etwa 10 Tage nach der letzten Toxininjektion erreicht. Allerdings ist diese Fähigkeit individuell verschieden, ohne daß man einen Grund hierfür bis jetzt kennt.

Wenn ein Pferd einen hohen Antitoxingehalt seines Blutes zeigt, so wird ihm Blut, und zwar 5—6 Liter, mittels Troikart aus der Vena jugularis entnommen, aus dem sich etwa 3 Liter Blutserum absetzt. Um den Antitoxingehalt des Blutes zu erhalten, macht man den Pferden von Zeit zu Zeit Einspritzungen von kleinen Dosen Toxin (25—100 ccm), doch nimmt die Fähigkeit der Antitoxinerzeugung allmählich ab, wahrscheinlich infolge einer Abstumpfung des Organismus gegen das Toxin.

Eine Reindarstellung des Diphtherieantitoxins ist trotz vielfachen Bemühungen noch niemals geglückt. Auch Konzentrationsmethoden: Ausfrieren (Bujwid), sowie Aussalzen (Tozzoni, Dieudonné, Brieger, Aronson u. a.) haben in Deutschland Allgemeinanwendung nicht gefunden. Man gebraucht hier immer noch nur das unveränderte Immunserum sachgemäß behandelter Pferde. Dagegen hat in Amerika das Gibsonsche Konzentrationsverfahren Verbreitung erlangt: Antitoxisches Blutplasma wird fraktioniert und nach und nach mit höher konzentrierten Ammonsulfatlösungen gefällt. Die Globulinfällungen der höheren Fraktionen, welche in gesättigter Chlornatriumlösung löslich sind, enthalten relativ mehr Antitoxin als die Globulinfällungen der niederen. Durch geschickte Benutzung dieses Umstandes gelingt es, aus dem 400fachen Serum eine 2000fache Globulinlösung herzustellen.

Die genaue Bestimmung des Immuniserungswertes ist für die Verwendbarkeit eines Serums von der größten Bedeutung, und in Deutschland darf nur ein Serum in den Handel kommen, das im staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. geprüft wurde.

Die der Wertbemessung der Sera zugrunde gelegte Maßeinheit, die Immunitätseinheit, I.-E., ist zunächst ein willkürlich gewähltes Maß; als solche wurde v. Behring und Ehrlich diejenige kleinste Menge Antitoxin bezeichnet, die die 100fache tödliche Dosis (D L) Gift für ein Meerschweinchen von 250 g unschädlich macht. Ein Serum, von dem 1 ccm die 100fache tödliche Dosis unschädlich macht, ist ein einfaches Normalserum, es enthält in 1 ccm 1 I.-E., ein Serum, von dem schon 0,01 ccm genügt, ist ein 100faches und enthält in 1 ccm 100 I.-E. usw. Die Erfahrung zeigte aber, daß die Bakteriengifte außerordentlich veränderlich und außerdem keine einheitlichen Körper sind; ihre Giftwirkung und die Fähigkeit Antitoxin zu binden, geht nicht parallel, so daß die Prüfung desselben Serums mit der 100fach tödlichen Dosis verschiedener Gifte sehr widersprechende Resultate ergab. Man benutzt daher jetzt nicht mehr das Toxin, sondern ein im Vakuum eingetrocknetes Normalantitoxin als Ausgangspunkt für die Wertbestimmung, das in Mengen von 2 g in einem luftleeren, absolut trockenen, vor Licht geschützten Vakuumröhrchen aufbewahrt wird und so sich lange unverändert hält. Alle 2 bis 3 Monate wird ein solches Röhrchen

geöffnet und 2 g in 200 ccm einer Glyzerin-Kochsalzlösung gelöst. Die Lösung enthält in 1 ccm den hundertsten Teil vom Gehalte des Trockenserums, wenn dieses z. B. 1700 I.-E. enthält (wie das erste so behandelte Serum des Instituts), so enthält die Lösung 17 I.-E. in 1 ccm, 1 ccm einer 17fachen Verdünnung also 1 I.-E. 1 ccm dieser Verdünnung wird zusammen mit steigenden Mengen von Giftlösungen Meerschweinchen injiziert und beobachtet, bei welcher Giftlösung der Tod des Meerschweinchens nach 4 Tagen erfolgt. Ehrlich stellte für die Ermittlung der Giftlösungen 2 Grenzwerte (Limes-L) auf; die Giftmenge, welche durch 1 I.-E. soweit neutralisiert wird, daß eine tödliche Giftdosis im Überschuß bleibt, die Tiere also am 4. Tage eingehen, wird als L_+ (Limes tot) bezeichnet, während L_0 (Limes glatt) die Dosis ist, welche mit 1 I.-E. vollkommen neutralisiert wird, so daß das Gemisch keine Giftwirkung mehr auslöst. Mit der so ermittelten Testgiftdosis L_+ kann man jedes Serum bestimmen, indem man die Testdosis mit verschiedenen Mengen Serum mischt. Erwartet man, daß das zu prüfende Serum 200 I.-E. in 1 ccm enthält, so stellt man sich eine Lösung des Serums in 200facher Verdünnung her und injiziert davon 1 ccm zusammen mit der Giftlösung einem Meerschweinchen von 250 g Gewicht. Stirbt das Tier in 4 Tagen, so enthält das Serum 200 I.-E. Bleibt es aber am Leben, so enthielt der zugefügte 1 ccm Serum mehr als eine I.-E. und das Serum enthält mehr als 200; stirbt das Tier schon nach 3 Tagen, so hat das Serum weniger als 200 I.-E. Der Tod oder das Überleben des Tieres zeigt also ohne weiteres den Wertgehalt des Serums an. Die Methode ist in der Praxis einfach und so genau, daß höchstens 5 % Fehler entstehen. Die jetzt in der Prüfungstechnik gebrauchten Maßeinheiten, I.-E., sind also willkürlich gewählt und der Maßstab, das Testantitoxin, wird dauernd im Institut für experimentelle Therapie in besonders konstruierten luftleeren Gefäßen aufbewahrt und auch abgegeben.

Bei dieser Methode, bei der Toxin und Antitoxin gemischt injiziert wird, wird nur die giftneutralisierende Fähigkeit des Serums bestimmt, nicht die schützende und die heilende (getrennte Injektion von Toxin und Serum). Wie Marx experimentell nachwies, gehen diese drei Faktoren, die Fähigkeit Gift zu neutralisieren und die zu heilen und zu schützen, Hand in Hand. Gegenüber der Angabe von R. Kraus, daß Antitoxinmenge und Heilwert nicht immer übereinstimmt und besonders dem hochwertigen Diphtherieserum eine geringere Heilwirkung zukomme als dem geringwertigen, wurde neuerdings wieder von Berghaus auf Grund eingehender Untersuchungen festgestellt, daß der Heilwert des Serums einzig und allein von seinem Gehalt an I.-E. abhängig ist, gleichgültig, ob diese Einheit von einem hoch- oder niederwertigen Serum genommen wird. In Frankreich wird auch der Heilwert ermittelt dadurch, daß man Tieren eine tödliche Menge Toxin und 6 Stunden später abgestufte Mengen Serum injiziert; lebt das Meerschweinchen am 6. Tage, so ist es als geheilt zu betrachten.

Außer der Bestimmung der I.-E. wird noch im Institut für exp. Therapie das Serum auf seine Keimfreiheit geprüft, ferner ob der in Deutschland vorgeschriebene Zusatz von Desinfizientien (0,5 % Karbol oder 0,4 % Trikresol) nicht zu hoch ist, und endlich ob größere Mengen von Serum nicht Toxine, ganz besonders Tetanus-

toxine enthalten. Die Eindickung des Serums zur Konzentration des Antitoxingehalts ist unstatthaft; es werden daher neuerdings die Diphtheriesera auch auf ihren Eiweißgehalt untersucht und diejenigen Sera, die mehr als 12 % Eiweiß enthalten, beanstandet. In Deutschland darf nur ein Serum in den Handel kommen, das allen diesen Anforderungen entspricht und unter Kontrolle abgefüllt wird. Die kontrollierten Fläschchen tragen als Kennzeichen eine Bleiplombe, die auf der einen Seite den preußischen Adler, auf der andern die Zahl der im Fläschchen enthaltenen I.-E. trägt. In dem Prüfungsinstitut werden von jeder Serumprobe Fläschchen zurückbehalten, die von Zeit zu Zeit (nach 6 Monaten und 2 Jahren) auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Das Heilserum hält allerdings seinen Wert sehr lange, jedenfalls Jahre lang unverändert, wenn es vor Licht geschützt und an einem kühlen Ort aufbewahrt wird; sobald jedoch eine Abnahme der Wirksamkeit um mehr als 10 % in dem Institute bemerkt wird, werden sämtliche noch im Verkehr befindlichen Fläschchen derselben Probe, welche zu diesem Zweck mit einer bestimmten Nummer („Operationsnummer“) versehen sind, eingezogen.

Das Diphtherieheilserum wird in Deutschland zurzeit von 5 verschiedenen Fabrikationsstätten in den Handel gebracht (von den Farbwerken zu Höchst a. M., von der Scheringschen Fabrik zu Berlin, von Merck in Darmstadt, von Ruete-Enoch in Hamburg und von dem Sächsischen Serumwerk), in Österreich von dem Serotherapeutischen Institut zu Wien, in der Schweiz von dem Seruminstitut zu Bern.

Die Höchster Farbwerke geben das Serum in folgenden Sorten ab:

Nr. 0	Fläschchen mit	gelbem	Etikett	à 0,5 ccm	400 fach =	200 I.-E. =	Immunisierungsdosis.
Nr. I	„ „	grünem	„	à 1,5 ccm	400 fach =	600 I.-E. =	einfache Heildosis.
Nr. II	„ „	weißem	„	à 2,5 ccm	400 fach =	1000 I.-E. =	doppelte „
Nr. III	„ „	rotem	„	à 3,75 ccm	400 fach =	1500 I.-E. =	dreifache „

Außerdem kommt von dieser Fabrik noch ein hochwertiges Serum D in den Handel, das 500 I.-E. in 1 ccm enthält und zwar in Fläschchen zu 1—6 ccm, also 500—3000 I.-E. Eingetrocknetes Serum (1 g mindestens 5000 I.-E.) wird zu 250 und 1000 I.-E. in weißen Glasstöpselflaschen von 2 oder 6 ccm Inhalt abgegeben, es wird mit sterilisiertem Wasser (1 ccm auf 250 I.-E.) in den Originalflaschen aufgelöst. Die Scheringsche Fabrik bringt ein 500 faches (1 ccm enthält 500 I.-E.), und ein 1000 faches Serum (1 ccm = 1000 I.-E.) in den Handel, letzteres in Fläschchen von 1—4 ccm. Das Serum der Firma Merck ist 500 fach oder 1000 fach, letzteres wird in Fläschchen von 1—3 ccm, also 1000—3000 I.-E. enthaltend, das 500 fache in Fläschchen von 0,4—6 ccm = 200—3000 I.-E. abgegeben. Das Sächsische Serumwerk bringt 400- und 500 faches Serum in Dosen zu 200—8000 I.-E. in den Handel. Das Wiener Serotherapeutische Institut gibt auch zwei Sorten, gewöhnliches und hochwertiges Serum (500 fach) ab.

Zu Immunisierungszwecken werden 600—1000 I.-E. eingespritzt. Wie Madsen zeigte, wird das Serum nach der subkutanen Injektion langsam resorbiert; einem Mann von 90 kg wurden subkutan 20 ccm eines Serums eingespritzt, das 450 I.-E. in 1 ccm enthielt, also im ganzen 9000 I.-E. und von Zeit zu Zeit Blut von der V. mediana entnommen; nach $4^{3}/_{4}$ Stunden war im Blut pro Kubikzentimeter 0,1 I.-E. enthalten, nach 3 Tagen war das Maximum (1,13 I.-E. pro Kubikzentimeter) erreicht, darauf nahm die Antitoxinmenge ab, war aber nach 20 Tagen noch nachweisbar (Abb. 5). Da also wie bei jeder passiven Immunisierung der Impfschutz nur etwa 3—4 Wochen

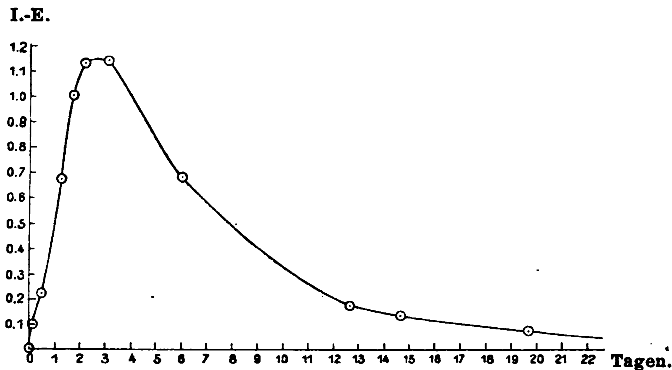


Abb. 5.

Resorption des Diphtherieantitoxins bei subkutaner Seruminjektion (nach Madsen).

anhält, so muß die Impfung in Spitälern, wo die Möglichkeit der Hausinfektion mit Diphtherie vorliegt, alle 3 Wochen wiederholt werden. Bei wiederholter Seruminjektion verschwinden nach Dehme und Hamburger durch die im Körper gegen das fremdartige Serum (Pferdeserum) gebildeten Präzipitine die Antitoxine mit dem Serumeiweiß bald wieder aus dem Organismus; bei der therapeutischen Seruminjektion ist dies dagegen nicht der Fall, da das Antitoxin zu dem im Körper vorhandenen Toxin eine größere Avidität hat, als zu dem anhaftenden Serumeiweiß, so daß es zu keiner Präzipitinbildung kommt.

Schutzimpfungen im großen wurden u. a. in der Kinderklinik der Berliner Charité durchgeführt, über die Löhr, sowie Slavyk berichteten. Anfangs wurde nicht regelmäßig eingespritzt, sondern

nur wenn sich ein Diphtheriefall zeigte; hierbei konnte beobachtet werden, daß es nicht genügt, wenn nur die in den Nebenbetten des erkrankten Kindes liegenden Patienten geimpft wurden, in diesem Falle traten noch Erkrankungen in anderen entfernten Teilen des Saales auf. Erst nachdem sämtliche, auch die neu eintretenden Kinder immunisiert wurden, sistierten die Erkrankungen. Der Schutz hält nach den in der Klinik gemachten Beobachtungen ungefähr 3 Wochen an; dreimal wurden nämlich Erkrankungen nach 30, 33 resp. 41 Tagen beobachtet. Deshalb wurden die Einspritzungen bei manchen Kindern nach 3 Wochen wiederholt; von diesen erkrankten keine.

Ähnliche Erfahrungen wurden auch aus der Heidelberger Kinderklinik (Vierordt) und von Aachen (Wesener) berichtet; Vierordt läßt stets die Geschwister von Kindern, welche diphtheriekrank in der Anstalt aufgenommen werden, impfen; niemals traten unter den geimpften Kindern Erkrankungen auf. In Rußland werden die Schutzimpfungen in ausgedehntem Maßstabe vorgenommen; in dem Gouvernement Woronech kam bei 738 Geimpften nur in 2,2 % der Fälle Diphtherie vor, in Podolien erkrankten von 537 geimpften Kindern nur 4 an Diphtherie (cit. nach Metschnikoff). Im Gouvernement Cherson erkrankte von 90 geimpften Kindern nicht ein einziges, während in den Familien der Impflinge um dieselbe Zeit 14 Erkrankungen vorkamen. Auch in Frankreich wurden namentlich von Netter Schutzimpfungen im großen ausgeführt; von 32484 Geimpften erkrankten 192 = 0,6 % später an Diphtherie, manche allerdings erst 20—30 Tage nach der Injektion, also zu einer Zeit, wo ein Impfschutz nicht mehr zu erwarten ist. Von 99 geimpften Kindern, die sich auf 50 Familien verteilten, erkrankte kein einziges an Diphtherie, während in 39 anderen Familien, in denen die Kinder nicht geimpft worden waren, 52 Erkrankungs- und 10 Todesfälle an Diphtherie vorkamen. Schädigungen wurden niemals beobachtet. Die Pariser „Société de Pédiatrie“ empfiehlt auf Grund ihrer Erfahrungen die Ausführung der Impfung überall da, wo die Kinder dicht zusammengedrängt wohnen, namentlich in Pensionaten. Nach diesen Erfahrungen sollten in Familien, wo diphtheriekranke Kinder sind, die gesunden Kinder mit 300—600 I.-E. geimpft werden; der Impfschutz beträgt etwa 14 Tage. Man kann hierzu um so mehr raten, als die manchmal bei den Serum-

einspritzungen beobachteten Nebenerscheinungen, wie Exantheme, Gliederschmerzen u. a., bei den kleinen für die Immunisierung notwendigen Serummengen gewöhnlich nicht auftreten.

Tetanus.

Die Herstellung eines Tetanusserums bei Pferden ist schwierig, da diese Tiere sehr empfindlich gegen Tetanusgift sind und die Reaktionen nach den Toxineinspritzungen meist sehr heftig sind. Man muß daher zur Erzielung der Grundimmunität mit abgeschwächtem oder sehr stark verdünntem Gift beginnen und kann erst dann zu der Injektion von vollwirksamem Gift schreiten, oder man spritzt den Tieren zuerst Tetanusantitoxin und dann Toxin oder auch ein Toxinantitoxingemisch mit unausgeglichenem Giftreste ein. Das Tetanusgift ist eines der stärksten Toxine; so gibt es Stämme von Tetanusbazillen, die ein Gift produzieren, das in einer Menge von 0,0000002 ccm noch Mäuse von 15 g tötet. Auf jede Injektion des Giftes erfolgt beim Pferde eine Reaktion, und zwar selbst dann, wenn das Tier schon lange in Behandlung war und einen hohen Grad von Immunität bereits erreicht hat. Während dieser Periode kann dem Tier kein Blut zu Heilzwecken entnommen werden; erst nach 8—10 Tagen erscheint regelmäßig mindestens die alte Höhe des Immunisierungswertes, und von da beginnt ein langsames weiteres Steigen. Nachdem die Pferde durch die entsprechenden Toxindosen (im ganzen meist bis zu 1200 ccm Toxin) hoch immunisiert sind, wird ihnen durch einen Aderlaß Blut entzogen, dieses in Glaszylindern absetzen gelassen und das sich ausscheidende Serum auf seinen Immunisierungswert geprüft. Um die Immunität der Tiere hoch zu erhalten, müssen von Zeit zu Zeit die Toxininjektionen wiederholt werden. Der Immunisierungswert des Tetanusserums wird auch nach Immunisierungs- oder Antitoxineinheiten berechnet. Die Kontrolle auf Keimfreiheit und Wirkungswert wird für Deutschland in dem Frankfurter Institut für exp. Therapie ausgeführt.

Der Prüfung wird die Behringsche Tetanus-Toxineinheit (T.-E.) zugrunde gelegt, d. h. diejenige Menge Gift, die 4000000 Mäuse von je 10 g Körpergewicht bei subkutaner Injektion in 4—5 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen des Tetanus tötet, oder von welcher der 4 millionste Teil die tödliche Minimaldosis für 10 g lebendes Mäusegewicht darstellt. Ein Gift, von dem 1 ccm diese Eigenschaft besitzt, wird als einfach normal (Tet.-Toxin[1]) bezeichnet. Als Antitoxineinheit wird diejenige Menge von Tetanusserum bezeichnet, welche eine

Toxineinheit zu neutralisieren vermag. Ein Serum, bei welchem diese Antitoxineinheit (A.-E.) in 1 ccm enthalten ist, ist ein einfach normales Serum.

Die Prüfung erfolgt nach Otto mittels Mischung von Serum und einer Testgiftlösung. Das Gift wird in trockenem Zustande aufbewahrt und für jede Prüfung eine Lösung desselben in Wasser gemischt; auch das Antitoxin wird wie das Diphtherieantitoxin trocken aufbewahrt und dient als Maßeinheit; die jetzt im Frankfurter Institut befindlichen Standardserumröhrchen sind mit so viel Serum gefüllt, daß der Inhalt, in 26 ccm Wasser gelöst, genau in 1 ccm $^1/_{100}$ A.-E. enthält. Für die Kontrolle wird das zu prüfende Serum dem von der Fabrik angegebenen Titer entsprechend so verdünnt, daß in 1 ccm der Verdünnung genau $^1/_{100}$ A.-E. enthalten sein müßte. Dann erfolgt die Mischung von Gift und Serum in vitro; hierzu sind zwei Reihen (8 Fläschchen) erforderlich. In die Fläschchen der ersten Reihe kommt je 1 ccm Standardserumlösung, in die zweite Reihe je 1 ccm der von dem zu prüfenden Serum hergestellten Lösung; zu jeder Reihe werden fallende Dosen Gift gegeben, die Gemische mit Wasser auf 4 ccm aufgefüllt, $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann weißen Mäusen injiziert. Hat das zu prüfende Serum den angegebenen Wert, so müssen die Versuchsreihen genau zusammenfallen; ist es dagegen schwächer, so tritt eine entsprechende Verschiebung der Resultate ein, aus der man ersehen kann, um wieviel das betreffende Serum hinter dem angegebenen Wert zurückbleibt. Die seither hergestellten Sera enthalten in 1 ccm 4—6 A.-E.

Das Tetanusserum wird in Deutschland von den Höchster Farbwerken, dem Behringwerk in Marburg und der Firma Merck, in Österreich von dem Wiener Serotherapeutischen Institut, in der Schweiz von dem Seruminstitut in Bern in den Handel gebracht. Das Serum wird in flüssiger und in fester Form ausgegeben. Das flüssige Präparat enthält in 1 ccm mindestens 4—6 A.-E. und wird in Fläschchen mit 100, 200 und 400 Antitoxineinheiten ausgegeben (Heildosis) zur Behandlung von Menschen und Pferden, die schon an Tetanus erkrankt sind. Fläschchen mit 20 A.-E. (Schutzdosis) dienen für die Einspritzung bei Fällen, bei welchen der Ausbruch von Tetanus infolge von Verletzungen zu befürchten ist und die vermutliche Infektion eben erst stattgefunden hat. Dieselbe Dosis reicht für prophylaktische Injektionen aus, wenn diese vor einem operativen Eingriff gemacht werden, nach welchem erfahrungsgemäß nicht selten Tetanus eintritt. Ist jedoch seit der mutmaßlichen Infektion schon einige Zeit verstrichen, so darf man nicht unter 100 A.-E. einspritzen. Das feste Präparat, das durch Eintrocknung des flüssigen Serums gewonnen wird und in 1 g mindestens 40—60 A.-E. enthält, ist unbegrenzt lange Zeit haltbar und empfiehlt sich daher namentlich da, wo das Antitoxin längere Zeit aufbewahrt werden soll. Es wird gleichfalls in Fläschchen mit je 20 Einheiten und mit je 100, 200 und 400 Einheiten verabfolgt. Der Inhalt der ersteren Fläschchen soll in 40 ccm, der der letzteren in 5 ccm sterilisiertem Wasser aufgelöst werden; es kann auch in trockenem Zustande zum Aufstreuen auf verdächtige Wunden dienen.

Die Schutzimpfung gegen Tetanus mittels Tetanusserum wurde besonders von Nocard bei Tieren im großen Maßstabe angewendet. Nocard hat bei 16917 Tieren, besonders bei Pferden vor Opera-

tionen, die erfahrungsgemäß Tetanus im Gefolge hatten, die Immunisierung durchgeführt und nur ein Pferd verloren. Innerhalb des gleichen Zeitraums wurde bei 259 operierten, aber nicht geimpften Tieren Tetanus beobachtet. Die Seruminjektion ist daher zu empfehlen vor chirurgischen Operationen bei Pferden und anderen Tieren, die unter ungünstigen aseptischen Verhältnissen ausgeführt werden müssen, dann nach allen Verletzungen, die gewöhnlich Tetanus im Gefolge haben. Auf letztere Fälle ist auch beim Menschen entschieden das Hauptgewicht zu legen. Da aber oft der Tetanus sich an Verletzungen anschließt, welche gar nicht beachtet werden, so würde es sich wenigstens in Gegenden, wo der Tetanus endemisch herrscht, wohl empfehlen, auch ohne diese Indikationen zu immunisieren. Der Impfschutz dauert bei Pferden und bei Verwendung von Pferdeserum, also homologem Serum, verhältnismäßig lange, wahrscheinlich mehrere Monate. In Frankreich hat sich angesichts dieser Erfolge die Tetanusschutzimpfung von Tieren in der tierärztlichen Praxis rasch verbreitet, so wurden im Jahre 1906 vom Institut Pasteur in Paris über 87000 Flaschen zu 10 ccm abgegeben.

Für die Schutzimpfung beim Menschen reichen 20 A.-E. aus. Beim Menschen ist die passive Immunisierung unter Umständen von Bedeutung bei solchen Wunden, die durch ihren Sitz, ihre Natur und die Umstände, unter denen sie stattgefunden haben, für die Entwicklung des Tetanus günstig sind (Quetschwunden und Wunden, die mit Erde, Staub, Dünger usw. in Berührung gekommen sind), besonders auch bei Eindringen von Fremdkörpern, die solches Material an sich tragen (Platzpatronen). Daneben ist natürlich gründliche antiseptische Behandlung zur Vernichtung der in der Wunde befindlichen Tetanussporen notwendig. Verschiedene Beispiele aus der Praxis sprechen für die Wirksamkeit der Serumimpfung. So führt Marx die Beobachtung an der böhmischen geburtshilflichen Klinik zu Prag an, wo vom November 1897 bis September 1898 eine Tetanusepidemie herrschte, die durch keinerlei Desinfektionsmaßregeln unterdrückt werden konnte; als dann im Oktober 1898 grundsätzlich Präventivimpfungen bei jeder Frau ausgeführt wurden, kamen keine Neuerkrankungen mehr vor, während in den übrigen Prager Kliniken in den folgenden 3 Monaten nach wie vor Tetanusfälle auftraten. In vielen Kliniken wird die prophylaktische Serumeinspritzung bei verdächtigen Verletzungen aus-

geführt. Auch bei der Expedition nach China wurden nach Marx günstige Erfahrungen mit den Impfungen gemacht; bei allen mit Erdteilen verunreinigten Wunden wurden prophylaktische Impfungen vorgenommen und auf diese Weise die sonst in China ziemlich häufigen Tetanuserkrankungen vollständig vermieden.

Während das Diphtherie- und Tetanusserum durch seinen Gehalt an Antitoxinen wirkt, haben verschiedene andere Serumarten antibakterielle oder antiinfektiöse Wirkung. Die wirksamen Stoffe dieser antibakteriellen Sera kennen wir bis jetzt noch nicht vollständig; die meisten wirken entweder bakterizid durch Auflösung der Bakterien oder bakteriotrop (opsonisch). Zur Schutzimpfung werden bis jetzt nur wenige antibakterielle Sera benutzt, weit mehr zur Serumtherapie; in der Praxis wird nur Pestserum und einige Serumarten gegen Tierseuchen verwendet. Die Wirkung der antibakteriellen Sera ist viel geringer als die der antitoxischen, da der Gehalt an Antikörpern nicht so hoch getrieben werden kann und mit dem Serum nur der Ambozeptor einverleibt wird, während das Komplement vom Geimpften selbst geliefert werden muß. Sehr oft passen aber diese beiden Komponenten nicht zusammen, so daß das Serum im Körper nicht aktiviert wird.

Auch die Wertbestimmung der antibakteriellen oder antiinfektiösen Sera ist viel schwieriger und unzuverlässiger als die der antitoxischen; hierzu werden folgende Methoden benutzt:

1. Der Pfeiffersche bakteriolytische Versuch im Tierkörper.
2. Der bakterizide Reagenzglasversuch nach Neisser-Wechsberg.
3. Die quantitative Bestimmung der Agglutinine.
4. Die Bestimmung der bakteriotropen und opsonischen Wirkung.
5. Die Komplementbindungsreaktion nach Bordet-Gengou.
6. Prüfung im Tierversuch.

Die Technik dieser Methoden ist im Anhang genauer geschildert. Die beiden ersten Methoden werden für bakteriolytische Sera verwendet; der Pfeiffersche Tierversuch eignet sich nur für einige Sera, besonders für Choleraserum, bei Typhusserum hat er schon Schwierigkeiten, besonders in der Auswertung, bei vielen anderen Serumarten ist er dagegen nicht verwendbar, da hier die Bakteriolyse ausbleibt. Auch die zweite Methode eignet sich nur für einige

Serumarten, außerdem gibt sie ungleichmäßige und häufig ganz andere Werte als der Tierversuch. Auch die Bestimmung der Agglutinine ist nicht sicher, da zwischen Agglutination und bakterizider Wirkung im Tierkörper und Reagenzglas kein Parallelismus besteht. Die vierte Methode wurde bei Serumarten verwendet, die nicht bakteriolytisch, sondern bakteriotrop (S. 58) wirken, doch haben diese Versuche nur bei einigen Serumarten, wie dem Meningokokkenserum, brauchbare Resultate ergeben. Die Komplementbindung (S. 50) gestattet einen Rückschluß auf das Vorhandensein eines Ambozeptors im Serum; nach Kolle und v. Wassermann läßt sich aus der mehr oder weniger starken Hemmung der Hämolyse ein Rückschluß auf den Grad des Verbrauches an Komplement und, da dieser proportional ist dem vorhandenen Ambozeptor, auf den Gehalt des Immunserums, z. B. des Meningokokkenserums an Ambozeptoren machen. Diese Methode wurde bei verschiedenen Serumarten mit Erfolg benutzt, führt aber auch in einzelnen Fällen nicht zum Ziele und erfordert große Vorsicht wegen der zahlreichen Fehlerquellen.

Im Institut für exper. Therapie wird nach Otto zur Prüfung der antibakteriellen Sera ausschließlich der Tierversuch benutzt, da bei den auf den Tierversuch verzichtenden Methoden nur ganz bestimmte, im Reagenzglas in Aktion tretende Körper, also besonders die Ambozeptoren gemessen und eine Reihe von Körpern nicht berücksichtigt werden, die bei der Schutzwirkung der Sera im Organismus sicher von Bedeutung sind, wie z. B. die Antitoxine, die beim Dysenterie- und auch beim Choleraserum eine Rolle spielen. Den Tieren wird zunächst Serum und später, meist nach 24 Stunden virulente Bazillen injiziert. Doch begegnet auch der Tierversuch sehr großen Schwierigkeiten, so daß eine exakte Bestimmung des Schutzwertes nur schwer durchführbar ist. Vor allem ist es nötig eine Tierart zu finden, die das in der Regel von Pferden gewonnene Serum genügend gleichmäßig komplettiert, wie das z. B. die Maus beim Rotlaufserum tut; so gelang es bis jetzt nicht für das von Sobernheim hergestellte Milzbrandserum eine Tierart zu finden, welche dieses Serum genügend gleichmäßig komplettiert. Eine weitere Schwierigkeit sind die Virulenzschwankungen der Kulturen, die aber durch Einführung eines Standardserums von bekanntem Titer beseitigt wird; bei jedem Prüfungsversuch werden zwei Versuchsreihen angesetzt, eine mit dem Standardserum und eine zweite mit

dem zu prüfenden Serum. Der Wertgehalt der antibakteriellen Sera wird nur durch Prüfung ihres Schutzwertes bestimmt, da sich die kurative Wirkung noch schwerer als bei den Antitoxinen nachweisen läßt; die Heilwirkung ist überhaupt, wie wir sehen werden, bei den bakteriziden Serumarten sehr beschränkt. Bei den im Frankfurter Institut geprüften Seris wird der Wirkungswert auch nach Immunitätseinheiten ausgedrückt und als Normalserum ein solches betrachtet, von dem 0,01 ccm gegen die nachfolgende (mehrfache) tödliche Dosis schützt; 1 ccm dieses Serums ist = 1 I.-E.; im Laufe der Zeit hat sich der Usus eingebürgert, ein solches Serum kurz als hundertfach zu bezeichnen.

Pest.

Die ersten Immunisierungsversuche wurden von Yersin, Calmette und Borrel an Kaninchen gemacht, denen durch einstündiges Erhitzen auf 58° abgetötete Pestagarkulturen intravenös oder intraperitoneal injiziert wurden. Nach der 3—4 mal in Pausen von 14 Tagen wiederholten Impfung schützte das Blutserum der Kaninchen schon in der Dosis von 3 ccm andere Kaninchen gegen eine Injektion mit virulenten Pestbazillen; es bilden sich im Serum bakteriolytische Stoffe. Jetzt wird im Pasteurschen Institut, sowie in dem Schweizer Seruminstitut zu Bern und in dem Wiener Serotherapeutischen Institut Pestserum im großen hergestellt von Pferden, die lange Zeit hindurch mit Reinkulturen von Pestbazillen und mit dem Toxin dieser Bazillen behandelt werden. Bei der Immunisierung der Tiere werden anfangs abgetötete Pestkulturen intravenös injiziert, dann lebende Pestbazillen und zum Schluß noch die mittels Filtrierung durch Bakterienfilter gewonnenen Toxine.

Das so gewonnene Pestserum ist nach seiner Herstellungsweise antibakteriell und antitoxisch, in der Hauptsache aber antibakteriell. Lustig und Galeotti immunisierten Tiere mit ihrem aus Pestbazillen mittels chemischer Stoffe gewonnenen Nukleoproteïn und erhielten so ein angeblich stark bakterizid und antitoxisch wirkendes Serum. Ferner hat Markl durch Vorbehandlung von Tieren mit einem aus alten Pestkulturen gewonnenen Toxin ein antitoxisches Serum gewonnen.

Die Prüfung auf den Wirkungswert als Immunisierungsmittel wird im Institut Pasteur in der Weise ausgeführt, daß man Mäusen

abgestufte Mengen Serum einspritzt und sie nach 24 Stunden mit Pestbazillen infiziert. Die niedrigste Serumdosis, bei der die Mäuse am Leben bleiben, stellt den Titer des Serums dar. Der Heilwert wird festgestellt, indem man Mäuse mit virulenten Pestbazillen impft und 16 Stunden nachher Verdünnungen der Serumproben einspritzt. Das Pariser Serum hat in Mengen von $^1/_{50}$ ccm prophylaktische und in Mengen von $^1/_4$ ccm 12 Stunden nach der Infektion kurative Wirkung. Wie aber Kolle zeigte, ist diese Prüfungsmethode sehr ungenau; weit besser eignen sich Ratten, denen das Serum intraperitoneal in fallenden Dosen einverleibt und die gleichzeitig durch Stich mit infizierter Hohlnadel an der Schwanzwurzel mit lebenden Pestbazillen infiziert werden. Das Berner Serum schützt in einer Verdünnung von 1 : 500 Ratten. Auch bei anderen Tieren läßt sich eine deutliche immunisierende Wirkung des Pestserums beobachten. Bei den Versuchen der Deutschen Pestkommission ertrugen Affen, welche mit 10 ccm eines wirksamen Pariser Serums vorbehandelt waren, die subkutane Injektion einer mehrfach tödlichen Dosis, ohne zu erkranken. Auch bei Meerschweinchen und Ratten konnte eine deutliche immunisierende Wirkung des Pestserums festgestellt werden (Kolle und Martini, v. Behring, R. Pfeiffer). Im Gegensatz zu der aktiven Immunisierung mit abgetöteten Kulturen tritt der Impfschutz bei der Seruminjektion sehr rasch ein, ist aber dafür auch nur von kurzer Dauer und ging bei den Tierversuchen nicht über 10—12 Tage hinaus.

Schutzimpfungen beim Menschen wurden zuerst von Yersin im Jahre 1897 in Indien gemacht bei Personen, die mitten in einem Pestherd lebten. Im ganzen erkrankten von über 500 mit 30 ccm Serum Geimpften nur 5, von denen 2 starben, und zwar brach die Pest in 3 Fällen aus am 12., 20. und 42. Tage nach der Injektion, was mit unseren Kenntnissen über die Schutzdauer der passiven Serumimmunisierung gut übereinstimmt und zeigt, daß die Impfung alle 10—15 Tage wiederholt werden muß. Nach Mitteilungen von Simmond kam in Cutch-Mandvi unter 400 mit Serum Geimpften kein Pestfall vor. In einem Dorfe, wo die Krankheit immer Opfer forderte, hatten sich $^2/_3$ der männlichen Bevölkerung impfen lassen, von denen kein einziger erkrankte, während unter den nicht Geimpften zahlreiche Fälle beobachtet wurden. Allerdings ist in diesen Statistiken über die näheren Lebensverhältnisse der Geimpften nichts

erwähnt, so daß diese Zahlen nur einen bedingten Wert haben. Gegen Pestpneumonie schützt die passive Immunisierung nicht; bei der Epidemie in Kobe erkrankten zwei mit 20 ccm Serum geimpfte Personen $2^1/_2$ Tage nach der Impfung an Lungenpest. Calmette und Salimbeni impften in Oporto 600 Menschen und zwar hauptsächlich Personen, die mit Pestkranken zu tun hatten (Ärzte, Krankenwärter, Desinfektionspersonal), von denen 2 erkrankten; jeder Person wurden 5 ccm Serum unter die Bauchhaut gespritzt. In Glasgow wurden von Ermengem 70 in steter Ansteckungsgefahr lebende Personen geimpft, von denen 2 leicht erkrankten. Das Berner Serum wurde bei den Berliner Pestfällen 1903 angewendet; unter den Geimpften kamen keine Erkrankungen vor.

Trotzdem der Impfschutz nur etwa 14 Tage dauert, kann das Pestserum von Bedeutung werden, wenn es sich um sofortige möglichst rasche Immunisierung von Personen handelt, die der Infektionsgefahr ausgesetzt sind; in solchen Fällen ist die aktive Immunisierung, bei der bis zum Eintritt des Impfschutzes immer Zeit vergeht, nicht verwendbar. Man hat daher die aktive und passive Immunisierungsart dadurch kombiniert, daß man die abgetöteten Kulturen mit Pestserum gemischt einspritzt (S. 158). Jedenfalls ist aber die aktive der passiven Immunisierung in bezug auf die Stärke und namentlich auch auf die Dauer des Impfschutzes weit überlegen.

Schweineseuche.

Bei den Versuchen zur Herstellung eines wirksamen Serums gegen die Schweineseuche wurden von v. Wassermann und Ostertag verschiedene, für die praktische Herstellung antibakterieller Sera sehr bedeutungsvolle Tatsachen festgestellt. Die Wirkung der bakteriolytischen Sera beruht auf der Kombination des spezifischen Ambozeptors und des Komplements; beide Komponenten sind von gleicher Wichtigkeit. Das länger aufbewahrte Immunserum enthält wohl den Ambozeptor, aber wenig oder kein Komplement mehr, da dieses sehr labil ist. Der mit dem Serum einverleibte Ambozeptor muß daher im Körper des Geimpften selbst das Komplement geliefert bekommen, was dadurch möglich ist, daß das Komplement ein normaler Bestandteil jedes Serums ist. Nun hat sich aber gezeigt, daß für die Komplettierung eines Ambozeptors nicht jedes Komplement geeignet ist. So fand Sobernheim, daß ein von Hammeln gewonnenes

Milzbrandimmunserum, das andere Hammel ausgezeichnet schützt, bei Kaninchen auch in größten Gaben fast unwirksam ist, offenbar deshalb, weil der vom Hammel stammende Ambozeptor im Organismus des Kaninchens nicht komplettiert wird. Wie ferner Wechsberg zeigte, findet der durch Immunisierung von Tauben gegen Vibrio Metschnikoff entstehende Ambozeptor im Taubenserum ein Komplement, der durch Immunisierung von Kaninchen erhaltene aber nicht; dementsprechend war nur das von Tauben gewonnene Immunserum imstande, Tauben gegen eine tödliche Infektion mit Vibrio Metschnikoff zu schützen. Für die Anwendung der antibakteriellen Schutz- und Heilsera beim Menschen empfiehlt es sich daher, Tiere zur Immunisierung zu wählen, die dem Menschen möglichst nahe stehen (Affen). Ein zweiter Weg ist der, daß man möglichst verschiedene Tierarten verwendet und die so gewonnenen Immunsera mischt (polyvalente Sera); bei einer solchen Mischung haben wir eher Aussicht, daß sich im Menschen zu den eingeführten Ambozeptoren passende Komplemente finden.

Wie ferner Denys und van de Velde, sowie v. Wassermann und Ostertag zeigten, ist die Immunisierung bei gewissen Bakterienarten infolge der komplizierten biologischen Verhältnisse derselben sehr schwierig. Während das Serum eines Tieres, das durch eine Cholera- oder Schweinerotlaufkultur immunisiert wurde, nunmehr nicht nur gegen diese eine oder wenige andere Kulturen von Cholera- und Rotlaufbazillen, sondern gegen alle anderen Stämme der gleichen Bakterienart schützt, ist dies bei einer Reihe von Bakterien, wie den Streptokokken, dem B. coli und typhi, den Staphylokokken, den Schweineseuchebakterien u. a. nicht der Fall. Bei diesen Bakterien ist das Bakterienprotoplasma nicht eine biologisch einheitliche Masse, sondern setzt sich aus einzelnen Komponenten zusammen, die bei manchen Bakterienarten für die verschiedenen Stämme in relativ weiten Grenzen schwanken können, so daß hieraus für die einzelnen Stämme dieser Bakterien biologisch wichtige Differenzen entstehen. Bei dem Immunisieren mit derartigen Bakterien löst jede Komponente im Organismus durch Bindung an ihren Rezeptor einen ihr entsprechenden Ambozeptor resp. ein ihr entsprechendes Agglutinin aus, so daß also der im Serum infolge der Immunisierung auftretende gesamte Ambozeptor resp. das gesamte Agglutinin sich zusammensetzt aus den einzelnen Ambozeptoren resp. Agglutininkomponenten

(Ehrlichs Partialimmunkörper). Bei solchen Bakterienspezies, bei welchen die einzelnen Komponenten des Protoplasmas in den verschiedenen Stämmen schwanken, entsteht daher beim Immunisieren mit einem Stamme ein Serum, dessen Ambozeptor wohl auf alle Komponenten dieses Stammes, nicht aber auf die aller anderen Stämme der gleichen Spezies paßt. Demzufolge wird ein solches Serum gegen einzelne Stämme einer solchen Bakterienspezies, welche eben eine genügende Anzahl gemeinsamer Komponenten besitzen, schützend wirken, gegen die Mehrzahl der anderen Stämme indessen nicht. Virulenzunterschiede sind daran nicht schuld, denn ein Serum, das mit dem stärkst virulenten Schweineseuchestamm hergestellt worden war, zeigte gegen eine Reihe auch weniger virulenter Stämme keine Schutzwirkung. Um ein für die Praxis brauchbares Serum zu gewinnen, muß man ein Serum herstellen, dessen Ambozeptor zu möglichst vielen Komponenten der betreffenden Bakterienstämme paßt. Dies läßt sich praktisch nur in der Art durchführen, daß man Tiere mit einer möglichst großen Anzahl der verschiedensten Bakterienstämme immunisiert. Man erhält so ein polyvalentes oder nach v. Wassermann besser als multipartial bezeichnetes Serum, das gegen verschiedene Stämme schützt. Die Herstellung eines derartigen Serums ist natürlich sehr mühsam und schwierig.

Jede dieser Methoden wurde bereits praktisch verwertet bei der Herstellung eines Serums gegen Schweineseuche. Das von dem Institut von Gans in Frankfurt a. M. unter der Leitung von v. Wassermann und Ostertag hergestellte Serum wird in der Weise gewonnen, daß zur Immunisierung möglichst viele und verschiedenartige Stämme von Schweineseuchekulturen benutzt werden, so daß ein multipartiales Serum gebildet wird. Ein monopartiales Serum, das gegen einen höchst virulenten Stamm Schweineseuche schützte, hatte gegenüber anderen, nicht stärker virulenten Stämmen keine lebensrettende, sondern nur eine schwach den Tod verzögernde Wirkung. Das Serum wurde in der Praxis mit Erfolg angewendet, der Impfschutz war aber nur kurzdauernd; durch die aus Scheineseuchebazillen gewonnenen keimfreien Extrakte (S. 120) läßt sich nach v. Wassermann ein länger dauernder aktiver Impfschutz erreichen, eventuell lassen sich auch beide Methoden kombinieren (Simultanimpfung).

Das von der Landsberger Serumgesellschaft unter der Leitung von Schreiber hergestellte Serum (Septizidin) ist eine Mischung

von Immunseren verschiedener Tiere, die gegen denselben Bakterienstamm bis zum höchsten Wirkungsgrad vorbehandelt sind. Es können dann die im Organismus vorhandenen verschiedenartigen Komplemente zur Aktivierung des Serums in Wirkung treten. In der Praxis wurden die Impfungen mit dem Schreiberschen Serum mit Erfolg versucht, doch ist ein abschließendes Urteil nicht möglich. Auch Heilimpfungen bei Tieren, die im Anfangsstadium der Krankheit standen, scheinen von Erfolg zu sein.

Maul- und Klauenseuche.

Eingehende Untersuchungen und Beobachtungen haben ergeben, daß die Maul- und Klauenseuche nach dem Überstehen Immunität hinterläßt; die Dauer der Immunität ist bei den einzelnen Tieren und den einzelnen Seuchengängen sehr verschieden, sie hängt ab von der Intensität der Erkrankung und der Virulenz der (noch unbekannten) Erreger. Durch die Untersuchungen von Loeffler ist ermittelt, daß in dem Blut der durchseuchten Tiere wirksame Antikörper vorhanden sind, die durch Vermischen von Serum und virulenter, aus den Blasen stammender Lymphe und Einspritzen dieser Serumlymphegemische in gesunde Tiere nachgewiesen werden können. Die Tiere erkranken nach Einspritzung von solchen Gemischen entweder gar nicht oder erst nach Ablauf von etwa 14 Tagen. Durch Behandeln von durchseuchten Tieren mit steigenden Mengen hochvirulenter Lymphe kann die Menge der wirksamen Antikörper erheblich erhöht werden. Zur Gewinnung eines hochwirksamen Serums eignen sich am besten Pferde und Rinder, ferner ist nötig eine hochvirulente Lymphe. Als Maßstab für die Wirksamkeit der Lymphe dient die Dosis, die Ferkel von 4—5 Wochen bei intravenöser Injektion zu töten vermag. Das von Pferden gewonnene Serum hat sich als praktisch verwendbar erwiesen für die Bekämpfung der Seuche unter den Schweinen und Schafen. Es ist möglich, durch Einspritzung größerer Serummengen in befallenen Beständen die Seuche zu kupieren und die hohe Sterblichkeit der jungen Schweine vollkommen zu beseitigen. Bei Rindern hat sich ein von Rindern gewonnenes hochwirksames Rinderserum für die Bekämpfung der Seuche als geeignet erwiesen; in genügend hoher Dosis eingespritzt mildert es die Schwere der Erkrankung und kürzt den Verlauf ab. Prophylaktisch schützt das Rinderserum bei einer Dosis von 100—200 ccm nur etwa 14 Tage, selten länger, der

Schutz tritt sofort ein. Durch etwa alle 10 Tage wiederholtes Einspritzen von 20 ccm Serum läßt sich der praktisch notwendige Impfschutz beliebig lange erhalten. Aktive Immunität kann auf verschiedene Weise, durch abgeschwächte Lymphe oder durch kombinierte Anwendung von Serum und Lymphe erzielt werden, doch tritt der Schutz erst nach etwa 5 Wochen ein und bedingt Infektionsmöglichkeiten; deshalb stehen der praktischen Anwendung der aktiven Immunisierung Bedenken entgegen. Die Serumprophylaxis hat sich nach Loeffler in der Praxis in verschiedenen Seuchengängen bewährt, sie kann aber nur gute Erfolge geben in Verbindung mit strengsten veterinärpolizeilichen Maßnahmen gegenüber der infizierten Gehöften. Ein hochwertiges Serum schützt in der Dosis von 30—40 ccm nur gegen relativ kleine Mengen von Ansteckungsstoffen, etwa gegen $^1/_{300}$—$^1/_{500}$ ccm Lymphe.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisierung (Simultanimpfung).

Bei verschiedenen Krankheiten wird eine Kombination der aktiven und passiven Immunisierung mit Erfolg ausgeführt. Das Verfahren besteht darin, daß man gleichzeitig (Simultanimmunisierung) oder innerhalb kurzer Zeit aufeinanderfolgende Impfungen mit Immunserum und virulentem Infektionsstoff macht. Es tritt dadurch ein Impfschutz ein, der mit den Vorzügen der passiven die der aktiven Immunisierung vereinigt, also sofort eintritt, aber trotzdem ziemlich lange anhält; außerdem sind auch die Reaktionen, die sonst infolge der aktiven Immunisierung auftreten, durch die gleichzeitige Seruminjektion gemildert.

Schweinerotlauf.

Emmerich und Mastbaum zeigten schon 1890, daß das Blut und die Gewebssäfte mit Schweinerotlaufbazillen vorbehandelter Tiere immunisierende und kurative Eigenschaften gegen diese Krankheit besitzen. Lorenz stellte dann durch Behandlung von Schweinen und später von Pferden mit Rotlaufkulturen ein stark wirksames Serum her; durch die Injektion dieses Immunserums und hierauf von lebenden Rotlaufbazillen wird ein schnell auftretender, ausgiebiger und lange andauernder Impfschutz erzielt. Die Lorenzsche Methode hat in der Praxis sich sehr gut bewährt. Nach einer Statistik von Joest und Helfers über 217376 Impfungen in den Jahren 1897—99

verursachte die Impfung in 0,042 % der Fälle Rotlauf, und trotz der Impfung fielen später 0,058 % der Geimpften an Rotlauf. In Württemberg erkrankten von 12000 im Jahre 1899 geimpften Schweinen nur 0,07 %, trotzdem der Rotlauf fast überall in den betreffenden Gemeinden herrschte. Besonderen Wert zeigte das Verfahren in Schweinebeständen, die bereits vom Rotlauf befallen waren. Statt der ursprünglichen Lorenzschen Methode wird auch von einigen Seiten Serum und Kultur gleichzeitig eingespritzt, aber an verschiedenen Stellen (Simultanmethode) oder auch gleichzeitig und gemischt nach Leclainche. Auch von anderen Seiten wird ein von Pferden gewonnenes hochwirksames Rotlaufserum in den Handel gebracht, so das „Susserin“ von den Höchster Farbwerken, ferner das polyvalente von der Serumgesellschaft zu Landsberg a. W. Letzteres ist ähnlich wie das Schweineseucheserum ein Gemisch von Immunserum, das von verschiedenen Tierarten (Pferden und Rindern) gewonnen wird. Diese Sera haben auch bei bereits erkrankten Tieren eine nicht unbeträchtliche Heilwirkung (Notimpfung, kurative Impfung). Die Kontrolle dieser Sera auf ihren Wirkungswert wird im Frankfurter Institut in der Weise ausgeführt, daß grauen Mäusen zunächst das zu prüfende Serum in verschiedenen Mengen subkutan und 24 Stunden darauf eine virulente Rotlaufkultur intraperitoneal eingespritzt wird. Der Zeitabstand zwischen Serum- und Kulturinjektion ist nach Marx für ein sicheres und gleichmäßiges Prüfungsergebnis notwendig, da dadurch der Organismus Zeit hat, Komplemente zu bilden, und der durch diese Komplemente aktivierte Ambozeptor sofort auf die injizierten Rotlaufbazillen einwirken kann; bei weißen Mäusen kann man die Infektion schon nach einer Stunde vornehmen; sie aktivieren also scheinbar schneller als graue Mäuse. Um den durch etwaige Virulenzschwankungen der Kultur bedingten Fehler auszuschalten, wird bei jeder Prüfung eine Parallelreihe mit einem Serum von bekanntem Wert, einem Standardserum, angelegt.

Rinderpest. Pferdesterbe.

R. Koch fand 1896 bei seinen Forschungen in Südafrika über Rinderpest, deren Erreger bis jetzt nicht bekannt ist, daß das Blutserum von Rindern, die die Rinderpest überstanden haben, eine deutlich immunisierende Wirkung besitzt; aber diese Eigenschaft ist nur gering, denn es sind 100 ccm solchen Serums nötig,

um ein Tier gegen die Infektion mit einer kleinen Dosis Rinderpestblut zu schützen. Außerdem ist diese Immunität nur eine passive und kann also nur von kurzer Dauer sein. Für die Schutzimpfung im großen ist daher ein solches Serum für sich nicht zu gebrauchen. Dagegen gelang es, mit der Galle von an Rinderpest gestorbenen Rindern andere Tiere für längere Zeit zu immunisieren. Nach einer einzigen Injektion von 10 ccm Galle tritt am 10. Tage Immunität ein, die mehrere Monate, unter Umständen jahrelang bestehen bleibt. Diese Immunisierung ist, wie schon erwähnt (S. 94), als eine aktive aufzufassen, da in der Galle der an Rinderpest erkrankten Tiere virulente Infektionserreger vorhanden sind. Die Gallenimpfung hat den Nachteil, daß der Impfschutz erst etwa eine Woche nach der Injektion eintritt und bereits nach 4—6 Monaten meist wieder völlig verloren geht; ein weiterer Nachteil ist der, daß für die Gewinnung der zur Immunisierung von 100 Rindern nötigen Gallenmenge 3 bis 7 Rinder geschlachtet werden müssen.

Eine andere Immunisierungsart ist die Kombination von Serum und virulentem Rinderpestblut. R. Koch konnte durch Injektion einer solchen Mischung Tiere so weit immunisieren, daß sie nach 14 Tagen eine Injektion mit vollvirulentem Rinderpestblut ertrugen. Kolle und Turner nahmen diese Untersuchungen weiter auf; Rinder wurden durch subkutane Injektionen von virulentem Rinderpestblut in steigenden Dosen bis zu 1000 ccm immunisiert. Von diesen hochimmunisierten Tieren konnte ein Serum gewonnen werden, von dem geringe Dosen ein Tier auf 14 Tage bis 3 Wochen völlig gegen jede Infektion schützten und sogar in den Anfangsstadien der Krankheit heilende Wirkung zeigten. Nach Einspritzung von hochwertigem Immunserum und kleinen Mengen von virulentem Rinderpestblut gleichzeitig, aber räumlich getrennt an verschiedenen Körperstellen, läßt sich ein langdauernder Schutz erzielen; die Tiere machen einen leichten, in Heilung übergehenden Anfall von Rinderpest durch. Wichtig ist die vorherige Wertbestimmung des Serums; die Impfverluste betrugen kaum 1 %. Das Serum kann durch Zusatz von 5 % Karbolsäure jahrelang haltbar gemacht werden. Infolge der Injektion bekommen die Tiere eine leichte, in Genesung übergehende Erkrankung an Rinderpest; das Blut erweist sich als hochgradig infektiös, wenn es anderen Tieren eingespritzt wird, und erzeugt

dort eine tödliche Krankheit. Die Kolle-Turnersche Methode hat sich in Südafrika gut bewährt und wird auch in Indochina, in Rußland, in Britisch-Indien und in Ägypten in großem Maßstabe und mit günstigem Erfolge ausgeführt. Die Impfverluste betragen nach Kolle kaum mehr als 1 %, wenn die Tiere nicht mit komplizierenden Infektionskrankheiten behaftet sind.

Dasselbe Prinzip wird bei der von R. Koch angegebenen Immunisierung gegen Pferdesterbe angewendet. Zunächst wird die Immunität von Tieren, die durch das Überstehen der Krankheit eine natürliche Immunität erworben haben, also „gesalzen" sind, durch Injektion von virulentem Blut kranker Tiere höher getrieben. Die Impfung erfolgt durch Injektion von dem Serum solcher immunisierten Tiere und virulentem Blut; es entsteht eine leichte Erkrankung, die Immunität hinterläßt. Es ist zweckmäßig, das Serum erst 4 Tage nach der Blutinjektion zu geben, damit der Organismus Zeit hat, sich selbst gegen die eingedrungenen Erreger zu wehren; dadurch wird eine wesentlich höhere Immunität erreicht.

Milzbrand.

Die Gewinnung eines wirksamen Milzbrandserums wurde von verschiedenen Seiten angestrebt. Sclavo und Marchoux gewannen durch entsprechende Vorbehandlung mit Milzbrandkulturen ein Serum, von dem schon geringe Mengen (1—2 ccm) Kaninchen mit Sicherheit gegen eine sonst tödliche Infektion schützten. Über die Art, wie das Serum wirkt, ist noch nichts bekannt; Bakteriolysine oder andere spezifische Stoffe konnten nicht darin nachgewiesen werden.

Sobernheim erhielt durch Vorbehandlung von Tieren (Pferde, Rinder, Schafe) mit zunächst abgeschwächten, dann vollvirulenten Kulturen ein Serum, welches andere Tiere gegen sicher tödliche Mengen Milzbrandkultur schützte. Dabei erwies sich der Infektionsmodus als belanglos, indem die immunisierende Wirkung gegenüber der Verfütterung von Milzbrandsporen ebenso zuverlässig war, wie gegenüber der subkutanen Verimpfung der Bakterien. Noch bessere Resultate ergab die kombinierte gleichzeitige aktive und passive Impfung und zwar eine Mischung von 5 ccm hochwirksamem Milzbrandserum mit 0,5 ccm einer leicht abgeschwächten, etwa an Virulenz dem Pasteurschen Vakzin II gleichkommenden Milzbrandkultur; die Einspritzung erfolgt subkutan gleichzeitig, aber an ge-

trennten Körperstellen; die Simultanimpfung wurde bisher an etwa $^1/_2$ Million Tiere in den verschiedensten Ländern, hauptsächlich an Rindern, ausgeführt und verleiht bei ganz geringen Impfverlusten (0,1 ‰) einen sehr starken und dauerhaften Impfschutz (etwa 1 Jahr). In stark verseuchten Gegenden gelang es, den Milzbrand zum Stillstand zu bringen. Die Wertbestimmung des Milzbrandserums, das von der Firma Merk hergestellt wird, macht große Schwierigkeiten. Die kombinierte Impfung hat vor der Pasteurschen den Vorteil, daß sie an einem Tage ausgeführt werden kann und nicht wiederholt zu werden braucht, ferner tritt der Impfschutz in allerkürzester Zeit ein; da ferner stärkere und wirksamere Kulturmengen als bei den Pasteurschen Vakzins verimpft werden, so wird eine stärkere Intensität und längere Dauer des Impfschutzes erzielt. Die reine Serumimmunisierung kommt in Betracht, wenn man rasch, aber nicht für längere Dauer Schutz zu schaffen sucht, z. B. in Beständen, in denen der Milzbrand bereits ausgebrochen ist. Das Milzbrandserum allein wird mit Erfolg zur Heilung milzbrandkranker Tiere benutzt (50—100 ccm). Auch zur Behandlung von Milzbrand beim Menschen eignet sich das Serum und sollte stets versucht werden. Die Injektion von 10—20 ccm muß möglichst frühzeitig subkutan, in schweren Fällen intravenös erfolgen. In zweifelhaften Fällen ist die prophylaktische Anwendung anzuraten. In gefährdeten industriellen Betrieben, wie Roßhaarspinnereien, Pinselfabriken, Gerbereien sollte das Serum zu therapeutischen Zwecken bereit gehalten werden.

Rauschbrand.

Kitt zeigte, daß sich bei einer Reihe von Tieren ein Immunserum gegen Rauschbrand gewinnen läßt durch intravenöse oder subkutane Injektionen von Rauschbrandfleischsaft. Das Serum der so behandelten Tiere, namentlich der Schafe, schützte in Mengen von 5 ccm gegen eine sonst tödliche Dosis virulenten Fleischsaftes. Arloing sowie Leclainche-Vallée zeigten die Möglichkeit einer kombinierten Immunisierung mittels Injektion von Rauschbrandserum und 4—5 Tage später einer durch 3 Stunden auf 70° erhitzten Reinkultur. Das Serum wurde von Pferden durch intravenöse Injektion von lebenden Kulturen gewonnen; von 447 mit der kombinierten Methode immunisierten Tieren ging kein einziges an Impfrauschbrand zugrunde. Das Serum kann nach Kitt auch

therapeutische Wirkung ausüben, bei intravenöser Injektion noch 9 Stunden nach der Infektion, aber nicht mehr nach 12 Stunden.

Graßberger und Schattenfroh fanden, daß der Rauschbrandbazillus in Bouillon mit Zusatz von gärfähigen Substanzen ein sehr starkes Toxin bildet, von dem schon 0,0005—0,001 ccm Meerschweinchen töten; nach der Injektion entsteht nach wenigen Stunden eine rasch zunehmende Schwellung mit ausgebreiteten Hämorrhagien und blutig-serösem Ausfluß aus Mund und Nase; der Tod erfolgt unter Krämpfen. Durch Behandlung von geeigneten Versuchstieren, namentlich Rindern, wurde ein Serum gewonnen, von dem 1 ccm die 40000fache tödliche Minimaldosis für Meerschweinchen unwirksam macht. Mit einem unschädlichen neutralen Gemisch von Toxin und antitoxischem Serum gelang eine aktive Immunisierung von Schafen und Rindern, doch zeigte sich, daß die passiv und aktiv vollkommen giftfest gemachten Tiere bei der Infektion mit einem Bruchteil eines Tropfens Rauschbrandsaft, also bei natürlicher Infektion unter denselben Erscheinungen und in der gleichen Zeit, oft sogar noch rascher erliegen als die nicht vorbehandelten Kontrolltiere. Die immunisierten Tiere führen in ihrem Blut noch beim Tode Antitoxin im Überschuß und trotdem zeigte sich keine Verzögerung des Infektionsprozesses. Das Antitoxin wirkt also wohl auf das von der Kultur in vitro gebildete Toxin, aber nicht gegen das im Körper befindliche Gift. Diese Beobachtung weist nach Graßberger und Schattenfroh darauf hin, daß ein von sehr toxischen Kulturen gewonnenes Serum nicht immer einen besonderen prophylaktischen oder therapeutischen Erfolg hat.

Jequiritol und Jequiritolserum.

Als eine Art von kombinierter Immunisierung ist die von Roemer in die Augenheilkunde eingeführte Behandlung mit Jequiritol anzusehen. Schon früher wurde das Jequirity-Infus zur Behandlung des Trachoms angewandt, doch wegen der dabei auftretenden heftigen Entzündungen wieder verlassen; man hatte die Wirkung nicht in der Hand. Wie bereits früher erwähnt, gelang es Ehrlich, gegen das Alkaloid der Jequiritybohne, das Abrin, Tiere zu immunisieren und so ein Antiabrinserum herzustellen, welches die Wirkung des Abrins neutralisiert; man kann also mit Hilfe eines solchen Serums die Abrinwirkung nach Belieben ganz oder teilweise aufheben. Wie

Roemer zeigte, ist dies auch bei der konjunktivalen Einträufelung der Fall; träufelt man einem Kaninchen eine starke Dosis Jequiritol in das Auge, so kommt es zu einer enormen Schwellung der Lider und krupösen Konjunktivitis; wird eine Mischung derselben Giftdosis mit Jequiritolserum in die Konjunktiva geträufelt, so tritt keine Spur einer Reizung auf.

Für die praktische Anwendung beim Menschen wird von der Firma Merk in Darmstadt das Jequiritol, ein sehr reines Jequiritygift von stets gleichem Wirkungswert und steriler Beschaffenheit, hergestellt. Das Prinzip der Behandlung ist eine konjunktivale aktive Jequirityimmunisierung. Man stellt zunächt an dem zu behandelnden Auge die therapeutische Anfangsdosis fest, d. h. die niedrigste Jequiritoldosis, bei der das Auge beginnt zu reagieren. Ist die erste Entzündung in einigen Tagen abgeklungen, so verträgt das so behandelte Auge eine höhere Dosis Jequiritol, und mit der Anzahl der entzündlichen Reaktionen nimmt die Immunität zu, bis zuletzt die stärksten Jequiritoldosen wirkungslos vom Auge vertragen werden. So wird in 4—6 tägigen Intervallen mit der Jequiritoldosis Schritt für Schritt gestiegen und die Entzündung so oft erneuert, als dies für die Beseitigung trachomatöser Veränderungen (Pannus, Hornhauttrübungen usw.) wünschenswert und möglich ist. Sobald eine Entzündung 24 Stunden nach der Jequiritoldosis zu stark erscheint, werden vom Jequiritolserum mehrere Male am Tage einige Tropfen in das entzündete Auge eingeträufelt; auf diese Weise kann man die Entzündung kupieren oder mildern.

Pest, Typhus, Ruhr, Cholera, Tuberkulose.

Kolle und Otto zeigten, daß Meerschweinchen, denen gleichzeitig 2—3 ccm hochwertiges Pestserum zusammen mit einer kleinen Menge abgeschwächter Pestkultur eingespritzt wurden, ebenso gegen die vollvirulenten Infektionserreger immunisiert werden können wie Tiere, die mit abgeschwächten Erregern allein vorbehandelt waren.

Eine kombinierte Immunisierung gegen Pest mit abgetöteten Kulturen und Serum wurde ferner von Shiga, sowie von Besredka versucht. Zur Herstellung des Impfstoffes nach Shiga wird von einer 3tägigen Agarkultur die ganze Kulturmasse = 3 Ösen abgeschabt, im Mörser zerrieben und in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß 1 ccm eine Öse enthält. Die Aufschwemmung wird 30 Minuten

lang auf 60° erwärmt, Karbolsäure bis 0,5 % zugesetzt und 24 Stunden stehen gelassen; dann wird zum Impfstoff Pestserum in der gleichen Dosis zugesetzt. Bei der ersten Impfung wird Impfstoff und Immunserum āā 0,6—1,0 ccm eingespritzt; nach einigen Tagen, wenn die Reaktion verschwunden ist, folgt die zweite Impfung mit Impfstoff allein und zwar 0,6—1,0 ccm. Bei sämtlichen Geimpften war die lokale und allgemeine Reaktion ganz leicht. Je nach dem Grade der Gefährlichkeit empfiehlt Shiga noch größere Dosen des Impfstoffes zu geben oder dreimal mit steigender Dosis zu impfen. Der Impfstoff wurde bei der Epidemie in Kobe und Osaka 1899 bei 47 Personen verwendet; keine erkrankte an Pest. Auch bei Ruhr wurde von Shiga eine kombinierte Immunisierung mit Serum und abgetöteten Ruhrbazillen versucht (S. 117).

Der Impfstoff nach Besredka ist eine Mischung einer Aufschwemmung einer 1 Stunde auf 60° erhitzten Pestkultur in physiol. Kochsalzlösung mit Pestserum; dadurch werden die Pestbazillen agglutiniert und sinken zu Boden. Diese agglutinierten Bakterien werden von den Resten des ihnen noch anhaftenden Serums durch mehrfaches Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung befreit. Mit den so gewaschenen agglutinierten und mit den Immunkörpern beladenen sog. sensibilisierten Bakterien konnte bei Tieren eine aktive Immunität von langer Dauer (bis zu $5\frac{1}{2}$ Monaten) erzielt werden, die angeblich bereits nach 48 Stunden eintrat; die Empfänglichkeit der behandelten Tiere war in der Zeit bis zum Eintritt der Immunität nicht erhöht. Die Impfung mit diesen „Serumvakzins" rief keinerlei stürmische oder beängstigende Krankheitserscheinungen hervor, und es traten im Blute der geimpften Tiere reichlich spezifische Antikörper auf. Diese Serumvakzins sollen lange Zeit wirksam und haltbar sein. Auch für die Immunisierung gegen Typhus und Cholera hat Besredka solche Impfstoffe vorgeschlagen; hierzu werden lebende 24stündige Agarkulturen mit dem Typhus- oder Choleraserum abgeschwemmt und bei 37° 24 Stunden lang gehalten, wobei eine Agglutination und eine Bindung der Bazillen an die Immunkörper stattfindet; nach mehrfachem Auswaschen in Kochsalzlösung werden dann die Bakterien durch Erwärmen auf 60° abgetötet. Die praktische Brauchbarkeit dieser Impfstoffe ist bis jetzt noch nicht erprobt; auch ist es wohl schwierig, für die Impfungen das richtige Verhältnis von Serum und Impfstoff festzusetzen; zu viel

Serum kann die immunisierende Wirkung des Impfstoffes oft stark schädigen. Nach den Untersuchungen von Jatta und Maggiora über die kombinierte Pestimpfung an Ratten tritt der Impfschutz in derselben Zeit ein wie bei der Serumeinspritzung allein, so daß also die Wirkung des Serums durch die Berührung mit den abgetöteten Kulturen nicht beeinträchtigt oder aufgehoben wird; ferner war auch ein längerdauernder aktiver Schutz bei den Tieren vorhanden. Auch wenn das Serum 24 Stunden mit dem Impfstoff in Berührung gewesen war, hatte dieser noch immunisierende Wirkung, ebenso wenn zunächst das Serum und 24 Stunden darauf der Impfstoff injiziert wurde. Demnach beeinträchtigen bei Pest die beiden Stoffe, Serum und Impfstoff, weder bei längerer Berührung in vitro noch im Tierkörper ihre gegenseitige Wirkung. Auch Kolle und Hetsch fanden bei der Sättigung toter Pestkulturen mit Pestserum keine Abnahme des Wertes des Serums; es tritt also dabei keine Bindung der Ambozeptoren ein, während dies bei lebenden Kulturen stattfindet. Bei Cholera wird nach R. Pfeiffer und Friedberger bei Überschuß von Choleraserum der immunisatorische Effekt der mit den Ambozeptoren übersättigten Vibrionen mehr und mehr herabgesetzt und bei sehr großen Serummengen fast völlig aufgehoben, bei Typhus sind die Verhältnisse ähnlich. Für die Impfung muß also das richtige Verhältnis von Serum und Bakterien festgestellt werden, was natürlich sehr schwierig ist; auch ist die Technik der Impfung komplizierter. Doch hat wohl die kombinierte Immunisierung noch eine Zukunft, da sie eine Reihe von Vorzügen besitzt, es wird gleichzeitig ein rascher passiver Impfschutz durch das Serum und ein langdauernder aktiver durch den Impfstoff erzielt, ferner sind die bei der aktiven Impfung mit abgetöteten Kulturen allein auftretenden allgemeinen und örtlichen Reaktionen geringer und wahrscheinlich wird auch die Gefahr der negativen Phase vermindert.

Für die Behandlung der Tuberkulose werden neuerdings sensibilisierte Tuberkelbazillen (S. 125) von den Höchster Farbwerken hergestellt. Getrocknete TB (Bazillenemulsion) werden mit einer entsprechenden Menge von frischem Tuberkuloseserum versetzt; in dieser Bazillenemulsion sind die Antikörper des Serums an die Bazillensubstanzen gebunden, es wird also gleichzeitig Tuberkulin und Tuberkuloseserum einverleibt (Simultanbehandlung).

IV. Blutserumtherapie.

Wie wir gesehen haben, besitzt das Blutserum hochimmunisierter Tiere die Eigenschaft, Tiere gegen eine nachfolgende Infektion sofort nach der Einverleibung für eine gewisse Zeit zu schützen. Außerdem kann aber mit einem solchen Serum, wie v. Behring mit seinen Mitarbeitern Wernicke, Kitasato und Knorr bei seinen grundlegenden Versuchen zeigte, unter günstigen Bedingungen auch bei vorausgegangener Infektion eine günstige Beeinflussung, also eine Heilung, erzielt werden. Bei dieser spezifischen Heilung wird dem bereits erkrankten Organismus rasch gegenüber den eingedrungenen Bakterien und Bakteriengiften Schutz verliehen und sogar unter Umständen das bereits verankerte Gift wieder gelockert und entrissen. Man bedarf aber hierzu einer ungleich größeren Menge des Serums als zum vorherigen Schutz gegen dieselbe Giftmenge; ferner sind, je später nach der Intoxikation oder Infektion die Behandlung begonnen wird, desto größere Serummengen erforderlich, um das Tier noch zu retten, bis endlich ein Zeitpunkt eintritt, bei dem es auch mit den größten Serummengen nicht mehr gelingt, das Leben zu erhalten. Ein Erfolg ist nur dann zu hoffen, wenn noch nicht zu lange Zeit nach der Infektion vergangen ist. Dies zeigte Kitasato an Heilversuchen bei Tetanus von Mäusen. Wurden Mäuse mit Tetanussporen geimpft und gleichzeitig mit 0,1 ccm Serum behandelt, so zeigte sich bei keinem der Tiere irgendein tetanisches Symptom. Wurde die Seruminjektion erst 24 Stunden nach der Tetanusinfektion gemacht, so bekamen sämtliche Tiere trotz der Einspritzung von je 1 ccm Serum 3 Tage hintereinander, also zusammen von 3 ccm, deutliche tetanische Erscheinungen, die allerdings viel leichter waren als die von unbehandelten Kontrollmäusen. Wurde endlich das Serum erst 48 Stunden nach der Infektion, zu einer Zeit, in der bereits deutliche tetanische Erscheinungen vorhanden waren, eingespritzt, so starb ein Teil der mit 2 ccm Serum behandelten

Tiere, und auch die mit 3 ccm behandelten zeigten noch wochenlang Tetanussymptome und erholten sich erst nach Monaten wieder vollständig. Diese Versuche beweisen, daß die Wirkung des Serums um so unsicherer wird, je längere Zeit das Gift bereits in den Körper aufgenommen wurde. Ferner erhellt daraus die für die Praxis der Serumtherapie ungemein wichtige Tatsache, daß um so weniger Serum erforderlich ist, je früher die Behandlung nach der Infektion eintritt. Es ergibt sich also eine ganz wesentliche Differenz zwischen der immunisierenden und der heilenden Serumdosis, und letztere ist ebenfalls je nach dem Eintritt des Beginns der Behandlung verschieden. Stets braucht man aber große Mengen Antitoxin, und es ist daher für therapeutische Zwecke noch mehr als für die Immunisierung notwendig, möglichst hochwertiges Serum zu verwenden.

Auch bei der Serumtherapie sind bis jetzt die antitoxischen Sera praktisch wertvoller als die antibakteriellen, doch lassen die Forschungen in neuerer Zeit hoffen, daß auch diese Sera therapeutisch verwertet werden können.

Bei der Anwendung des Serums zu Heilzwecken sind weit größere Mengen von Serum und auch wiederholte Injektionen notwendig als bei der passiven Schutzimpfung, und es werden daher Nebenwirkungen des Serums dabei häufiger vorkommen. Beim Menschen wurden bis jetzt schwere Erscheinungen der Serumkrankheit bei wiederholten Injektionen verhältnismäßig selten beobachtet. Die Erscheinungen und Ursachen der Serumkrankheit (v. Pirquet) wurden bereits früher (S. 82) eingehend besprochen.

Diphtherie.

v. Behring und Wernicke hatten in ihren im Jahre 1892 erschienenen Arbeiten über die Gewinnungs- und Prüfungsmethode des Diphtherieserums, sowie über seine Wirkung bereits hervorgehoben, daß die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinfizierten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen um so größer sind, je später nach der Infektion die Behandlung eingeleitet wird. „Bei solchen Infektionen, an welchen Meerschweinchen nach 3—4 Tagen zugrunde gehen, wurde sofort nach der Infektion das $1\,^1/_2$—2fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisierung gereicht hatte; acht Stunden nach der Infektion mußten wir das 3fache nehmen, und wenn wir erst nach 24 bis

36 Stunden die Behandlung begonnen haben, so mußten wir — refracta dosi — bis zum 8 fachen steigen.“ Wie wir sehen werden, sind die Verhältnisse für die Behandlung der diphtheriekranken Menschen dieselben.

v. Behring und Wernicke beobachteten die heilende Wirkung des Diphtherieserums zunächst an Meerschweinchen, denen subkutan mittlere Dosen Diphtheriegift injiziert worden waren. Hierbei ist der Verlauf des Krankheitsprozesses ein subakuter, es bildet sich nach 24 Stunden an der Injektionsstelle ein Ödem, das allmählich in ein derbes fibrinöses Exsudat übergeht. Wird das Meerschweinchen 24 Stunden nach der Gifteinverleibung mit Serum behandelt, so wird der lokale Prozeß zum Stillstand gebracht; das Infiltrat stößt sich ab, und das Tier kommt langsam zur Genesung. In noch späteren Stadien der Erkrankung schützt meist eine Seruminjektion nicht vor dem Tode, sondern sie schiebt ihn nur um einige Zeit hinaus. Im ersten Falle war die Antitoxinzufuhr noch imstande, sowohl die lokalen Erscheinungen zu beeinflussen, als das im Kreislauf befindliche Gift unschädlich zu machen und die noch nicht ergriffenen Zellen vor der Einwirkung des Giftes zu schützen. Im anderen Falle war dagegen von großen Zellkomplexen schon so viel Gift aufgenommen, daß dieselben durch das nachträglich einverleibte Antitoxin nicht mehr beeinflußt werden konnten. Offenbar kann also das Diphtherieserum keine reparative Einwirkung auf bereits pathologisch veränderte Zellen ausüben.

Sehr deutlich ist die Beeinflussung des diphtheritischen Prozesses durch das Serum an Meerschweinchen zu beobachten, bei denen eine echte Oberflächendiphtherie auf Schleimhäuten durch Impfung von virulenten Diphtheriebazillen in die Scheide, am Ohr oder in die Luftröhre erzeugt worden war. Die Meerschweinchen gehen an dieser Infektion nach einigen Tagen zugrunde. Dagegen erfolgt, wie Roux und Martin zeigten, bei genügenden Serumgaben ($^1/_{10000}$ bis $^1/_{1000}$ des Körpergewichts) Heilung unter Abstoßung der gebildeten Pseudomembranen. Auch Henke erhielt bei Heilversuchen bei der Meerschweinchendiphtherie günstige Resultate, doch durfte mit der Behandlung nicht länger als 20 Stunden nach der Infektion gewartet werden. Mit Serum vorbehandelte Tiere bekamen keine sichtbare diphtheritische Erkrankung, bei ungenügender Vorbehandlung mit Serum entstand die Krankheit später oder verlief leichter, die Tiere aber starben doch nach einigen Monaten. Viel geringer waren hingegen die Erfolge, wenn gleichzeitig mit den Diphtheriebazillen Streptokokken eingeimpft wurden. Dann gelang es nur schwer, der stürmisch auftretenden Krankheit Herr zu werden, und wenn die Behandlung nicht schon in den ersten 6—8 Stunden nach der Mischinfektion einsetzte, so erlagen die Tiere immer.

Doenitz stellte die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums fest; insbesondere suchte er zu ermitteln, ob und inwieweit dieses Serum imstande ist, das schon gebundene Gift zu lockern und aus seinen Verbindungen auszutreiben. Hierzu wurde Kaninchen die 7fach tödliche Giftdosis intravenös injiziert und dann nach ge-

wissen Zeitintervallen Antitoxin gleichfalls intravenös einverleibt. Die Tiere konnten 10 Minuten nach der Einverleibung dieser Giftdosis, aber nicht mehr 15 Minuten danach durch die entsprechenden Serummengen gerettet werden, nach 15 Minuten ist also sicher die einfach tödliche Giftdosis bereits gebunden. Doch ist um diese Zeit diese Bindung eine so lockere, daß durch größere Serummengen das gebundene Gift den Zellen wieder entrissen werden kann. Dieser Zustand dauert je nach dem Grade der Vergiftung verschieden lange; bei einer sehr schwachen Intoxikation mit der $1\,{}^1/_2$ fachen tödlichen Dosis können Tiere noch nach 6—8 Stunden gerettet werden, während für die 7fache Vergiftung schon nach $1—1\,{}^1/_2$ Stunden, für die 15fache nach 30 Minuten und für die 60fache sogar nach 7 Minuten der Zeitpunkt der festen und unlöslichen Giftbindung erreicht war, so daß diese auch durch große Serummengen nicht mehr gesprengt werden konnte und die Tiere nicht mehr am Leben zu erhalten waren. Die Heilerfolge des Diphtherieserums beim Menschen lassen sich dadurch erklären, daß zu der Zeit, in der die Diphtherie deutlich in die Erscheinung tritt, noch nicht eine einfach tödliche Giftdosis fest gebunden ist. Je länger aber der Prozeß besteht, um so mehr und um so fester wird Gift gebunden, um so größere Antitoxinmengen sind dann auch zur Erzielung einer Heilwirkung notwendig. Schließlich kommt aber ein Zeitpunkt, in dem eine Heilung auch durch größere Serummengen nicht mehr möglich ist. Bei der Diphtherie treten aber die lokalen Erscheinungen verhältnismäßig früh zutage, so daß die Serumbehandlung beginnen kann, ehe die Giftwirkung zu lang bestanden hat; es gelingt also, noch einen großen Teil des sich weiter bildenden zirkulierenden Giftes abzufangen und unschädlich zu machen.

Für die Anwendung des Diphtherieheilserums in der Praxis ist es nach diesen experimentellen Untersuchungen von prinzipieller Bedeutung, daß anfangs sofort große Dosen auf einmal gegeben und diese nicht in kleineren Einzeldosen verzettelt werden, um durch eine Massenwirkung noch das erst locker gebundene Toxin aus dem Gemisch herauszureißen, und daß möglichst frühzeitig injiziert wird. Von der Berücksichtigung dieser zwei Momente hängt, wie Tierversuche und praktische Erfahrung übereinstimmend ergeben haben, wesentlich der Erfolg ab. Man spritzt daher bei ausgebrochener Diphtherie, ohne erst etwa das Resultat der vorzunehmenden bakterio-

logischen Diagnose abzuwarten, sogleich mindestens 1500 I.-E. ein. Je früher die Einspritzung erfolgt, um so sicherer ist die lebensrettende Wirkung des Serums. In schweren Fällen sind sofort 3000 I.-E. und mehr auf einmal einzuspritzen und sogar die Dosis eventuell noch zu wiederholen, da auch in solchen Fällen große Dosen Antitoxin noch Wirkung entfalten können. In sehr schweren Fällen wird von vielen Seiten die Injektion von 20000 I.-E. und noch mehr empfohlen. Überhaupt besteht neuerdings das Bestreben, die Dosen wesentlich zu erhöhen. Man kann diese großen Dosen ohne Bedenken verwenden, da das Antitoxin eine völlig unschädliche Substanz ist und niemals Schaden stiften kann. Durch die hochwertigen Sera, welche 500 und 1000 I.-E. in 1 ccm Serum enthalten (S. 138), sind jetzt die zur Einspritzung notwendigen Serummengen ganz gering (3—5 ccm). Die öfters beobachteten Nebenwirkungen bei der Injektion (Ausschläge, Gliederschmerzen) kommen, wie erwähnt, einzig und allein vom fremdartigen Serum und nicht von den darin enthaltenen Antitoxinen her.

Die Einspritzung des Serums erfolgt unter allen Kautelen der Asepsis subkutan mittels einer leicht sterilisierbaren Spritze, und zwar eignet sich hierzu am besten die Haut an den Seitenteilen des Bauches oder am Oberschenkel. Vor der Injektion überzeugt man sich, ob das Serum nicht verdorben ist; es muß klar oder wenig opalisierend sein, darf aber keine wolkige Trübung zeigen. In dringenden Fällen kann man die Injektion intravenös oder nach Morgenroth intramuskulär am besten in die Streckmuskel des Oberschenkels machen, was die Resorption sehr beschleunigt. Bei Kaninchen ist nach Berghaus die Heilwirkung des Blutserums bei der intravenösen Injektion 500 mal größer als bei der subkutanen. Bei derselben Giftmenge wurde bei der intrakardialen Serumeinspritzung 0,08 I.-E., bei der subkutanen 40 I.-E. zur Rettung des Tieres gebraucht.

Die Erfolge der Diphtherieserumbehandlung lassen sich rein statistisch nach der Beeinflussung der Mortalität und dann nach den klinischen Beobachtungen über den Verlauf der Erkrankung beurteilen.

Einfluß auf die Mortalitätsziffer. Aus den zahlreichen umfangreichen Statistiken läßt sich eine so deutliche Abnahme der Mortalität erkennen, daß ein Zweifel an der Wirksamkeit des Serums wohl nicht mehr bestehen kann.

Die erste von Ehrlich, Wassermann und Kossel veröffentlichte Statistik umfaßte 233 Kinder mit 23 % Mortalität, die von Katz und Aronson 255 mit 12,1 %. In kurzer Zeit folgten von den verschiedensten Krankenhäusern größere Statistiken, die ein Herabgehen der Mortalität ersehen ließen. So sank dieselbe nach Baginsky (Kaiser-Friedrich-Krankenhaus in Berlin)

bis zum 2. Lebensjahre von 52 auf 17 %
vom 2.— 4. „ „ 37 „ 17 „
„ 6.— 8. „ „ 27 „ 11 „
„ 8.—10. „ „ 19 „ 5 „
„ 10.—12. „ „ 19 „ 4,1 „

Ähnliche Resultate wurden aus allen Krankenhäusern der ganzen Welt berichtet; bei der Sammelforschung des K. Gesundheitsamtes über 202 Krankenhäuser Deutschlands während der Zeit vom April 1895 bis März 1896 ergab sich eine Mortalität von 15,5 % gegenüber 40 % vor der Serumbehandlung. Die große Statistik von Siegert umfaßt über 42000 Fälle, darunter 37000 operierte Larynxstenosen, also schwerste Erkrankungen; von 17637 operierten Fällen in der Vorserumperiode starben 10701 = 60,55 %, dagegen von 13524 mit Serum behandelten Fällen nur 4828 = 35,70 %. Sämtliche in Kliniken behandelten Diphtheriefälle hatten in der Vorserumperiode 1890—93 eine Mortalität von 37,4 %, in der Zeit von 1894—98 nur 16,4 %. Ferner nahm die Zahl der Operationen in der Serumzeit außerordentlich ab. Auch im Ausland wurden derartige Sammelberichte gemacht, so von der American Paediatric Society (5794 Fälle mit 12,3 % Mortalität), von Welch (14892 Fälle mit 14,2 % Sterblichkeit) u. a. Nach einer Zusammenstellung von Loeffler hat sich seit dem Jahre 1895, dem Beginn der Serumbehandlung, die Sterblichkeit an Diphtherie in ganz Deutschland fast um 50 % vermindert und seit jenem Zeitpunkt auf dieser niedrigen Ziffer gehalten, so daß die Bedeutsamkeit des Serums sicher feststeht.

Der aus dem Tierexperiment hervorgehende Einfluß der frühzeitigen Behandlung tritt auch aus den Erfahrungen beim Menschen deutlich zutage, wie aus nachfolgender Zusammenstellung hervorgeht.

Autor	Summe der Fälle	Sterblichkeit in %	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	Nach dem 6. Tag	Unbekannt
Welch	1489	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7	17,6
Hilbert	2428	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2	—
Sammelforschung d. American Paediatric Society	5794	12,3	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—	—
Sammelforschung im österreich. Sanitätswesen	1103	12,6	8,0	6,6	9,8	25,5	28,8	30,7	21,0	31,8
Sammelforschung des K. Gesundheitsamtes	9581	15,5	6,6	8,3	12,9	17,0	23,2	—	26,9	—
Rauchfuß, Sammelforschung in Rußland	44631	14,6	3,7	8,2	16,2	25,9	—	—	—	—

Das Resultat bei frühzeitiger Behandlung ist also wesentlich günstiger als im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit. Außerdem ist aber die Behandlung um so kostspieliger, und es müssen um so größere Heildosen verwendet werden, je später die Kranken injiziert werden.

Einwirkung des Heilserums auf den klinischen Verlauf. Über die Einwirkung des Serums auf den diphtheritisch erkrankten Organismus sind sehr widersprechende Angaben veröffentlicht worden. Baginsky erklärt dies durch den äußerst wechselnden und vielgestaltigen Verlauf der Diphtherie als Krankheit, wodurch natürlich die Beurteilung des Prozesses durch ein Heilmittel überaus schwierig wird.

Im allgemeinen verläuft die Krankheit nach allgemeinem Urteil leichter und günstiger. Am auffallendsten macht sich dies bei der Larynxdiphtherie bemerkbar. Sehr oft gehen die Stenosenerscheinungen nach der Seruminjektion rasch zurück, so daß ein operativer Eingriff vermieden werden kann. Gerade dieses früher sehr selten beobachtete, ungemein günstige Verhalten der Larynxdiphtherien hat allseitig den größten Eindruck gemacht und die Überzeugung von der Beeinflussung dieser Erkrankung durch das Serum im Sinne eines entschieden milderen Verlaufes gefestigt. Nach der Ansicht der meisten Kliniker liegt der wesentliche Effekt des Serums in der so häufig beobachteten Beeinflussung des örtlichen Krankheitsprozesses, in der raschen Abstoßung der Membranen und der Behinderung einer weiteren Ausbreitung derselben. Die große Besserung der Heilresultate ist vorwiegend den Erfolgen bei der auf den Larynx übergreifenden Rachendiphtherie zu verdanken. Aber auch wenn eine Tracheotomie oder Intubation notwendig geworden ist, hat das Serum noch gewisse Erfolge, indem die Sterblichkeit der Operierten niedriger wird. So starben nach der Statistik des Gesundheitsamtes von 2744 Operierten und mit Serum Behandelten 885 = 32,3 %, während diese Zahl vor der Einführung des Serums zwischen 50 und 70 % betrug. Besonders beweiskräftig ist die Statistik von Fibiger (zitiert bei Madsen. Diphtherieantitoxin. Handbuch von Kraus-Levaditi, Band 2) aus dem Kopenhagener Spital, wo während eines ganzen Jahres die jeden zweiten Tag aufgenommenen Kranken mit Serum behandelt wurden und die an den darauffolgenden Tagen zugehenden keine Serumeinspritzung erhielten.

Von 204 mit Serum behandelten Diphtheriefällen ohne Krupp starben 5 = ca. 2 %.
„ 201 ohne „ „ „ „ „ „ 14 = ca. 7 %.
„ 35 mit Serum behandelten Kruppfällen starben 3 = ca. 8 %.
„ 43 ohne „ „ „ „ 15 = ca. 35 %.

Der Einfluß des Serums auf die postdiphtheritischen Lähmungen ist gering, da diese durch Toxone (S. 23) hervorgerufen werden, doch schienen bei Injektion von großen Dosen von hochwertigem Serum 3000—10000 I.-E. diese Lähmungen auszubleiben. Auch bei Mischinfektionen von Diphtherie mit Strepto- und Staphylokokken versagt das Serum häufig, da es auf diese, oft den Tod herbeiführenden

Begleitbakterien nicht wirkt; in solchen Fällen wird neuerdings neben dem Serum Pyozyanase (S. 121) angewendet.

Das Diphtherieserum wirkt nur auf das von den Bazillen gebildete Toxin, nicht auf die Bazillen selbst, die sogar im Serum sich vermehren und wachsen können. Trotz der Serumeinspritzung bleiben also die Diphtheriebazillen im Rachen lebensfähig, sie sind nur für den Geimpften ungiftig, da das von ihnen gebildete Toxin durch das Antitoxin im Blut abgefangen wird. Neuerdings hat man daher versucht, auch ein bakterizides Serum durch Vorbehandlung von Pferden mit Diphtheriebazillen herzustellen und das antitoxische Serum mit einem bakteriziden zu kombinieren. Von Martin wurde ein solches Serum als trockenes Pulver, auch in Tablettenform, hergestellt, das im Mund langsam sich auflöst und lokal günstig wirken soll. Doch sind darüber noch keine ausgedehntere praktische Erfahrungen vorhanden.

Tetanus.

Wie die bereits erwähnten ersten Heilversuche Kitasatos an Mäusen, die mit tetanussporentragenden Holzsplittern infiziert waren, gezeigt haben, gelingt eine günstige Beeinflussung der Infektion durch größere Mengen von Tetanusserum; doch zeigte sich schon hierbei, daß die Anwendung des Antitoxins zur Heilung ganz außerordentlich viel ungünstigere Verhältnisse darbietet, als sich nach den Resultaten der Immunisierung erwarten ließ. v. Behring und Knorr stellten dann die dabei in Betracht kommenden Verhältnisse experimentell unter Verwendung von Tetanusgift näher fest. Wenn die Einspritzung des Antitoxins 24 Stunden vor der Vergiftung erfolgt, ist es ziemlich gleichgültig, welche Giftmengen in den Körper dringen; für die 100fach tödliche Giftdosis ist eben ungefähr 100mal mehr Antitoxin nötig wie für die einfache tödliche Giftdosis. Ganz anders verhält es sich, wenn das Antitoxin nach der Vergiftung zur Anwendung kommt. Handelt es sich allerdings nur um eine Giftmenge, die gerade noch zum Tode des Versuchstieres führen würde, so erhöht sich der Antitoxinbedarf mit der Zeit, die seit der Gifteinspritzung verflossen ist, ganz allmählich, und noch ziemlich lange nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen ist das Tier vom Tode zu retten. Stellt aber die in den Körper gedrungene Giftmenge ein Multiplum der tödlichen Minimaldosis dar, also z. B.

wieder die 100fache tödliche Minimaldosis, so ist schon eine Viertelstunde nach der Gifteinspritzung nicht mehr bloß das 100fache der Antitoxinmenge nötig, um das Leben des Tieres zu retten, sondern schon das 10000fache, und wartet man etwas länger mit der Antitoxinbehandlung, so ist lange vor dem Ausbruch der tetanischen Erscheinungen eine Rettung des Tieres nicht mehr möglich.

Doenitz zeigte dann an Kaninchen, daß bei schwerer Tetanusvergiftung mit der 12fachen tödlichen Dosis die zum Schutze gegen den Ausbruch des Tetanus nötige Serummenge in auffallend rascher Weise mit der Zeit wächst; während 4 Minuten nach der Gifteinverleibung ein geringer Überschuß des Antitoxins ausreichte, brauchte man nach 8 Minuten schon die 6fache Menge, nach 16 Minuten die 12fache und bei 1 Stunde die 24fache Menge. Nach 4—6 Stunden vermag die 600fache Dosis noch einzelne Tiere am Leben zu erhalten, aber nach 6 Stunden versagt auch diese Menge. Die Bindung des Giftes ist jetzt so fest, daß auch mit den größten Serummengen eine Heilwirkung nicht mehr erzielt werden kann. Jedenfalls wird also das Gift schon sehr frühzeitig von dem Gewebe des Körpers gebunden, und diese Bindung wird von Minute zu Minute eine immer festere, denn wäre nichts oder nur wenig gebunden, so müßte die große Menge des noch freien Giftes durch das in genügender Menge vorhandene Serum neutralisiert werden und der geringe, schon gebundene Teil des Giftes würde nicht ausreichen, um den Tod des Tieres an Tetanus herbeizuführen. Die Wirkung des Antitoxins in den späteren Zeiten kann man sich nach Doenitz nur durch Massenwirkung erklären, das Antitoxin besitzt zum Toxin eine so große Affinität, daß es dieses aus lockeren Verbindungen auszutreiben vermag, wenn es in reichlichem Überschuß vorhanden ist. Das den Geweben entrissene Gift wird dann zugleich durch das Serum neutralisiert und somit unschädlich gemacht. Das Tetanusserum kann also das Gift selbst dann dem Körper wieder entziehen, wenn dieses schon Verbindungen eingegangen hat, die sonst unfehlbar zum Tode führen, es ist daher als ein echtes Heilmittel anzusehen. Natürlich gelingt aber diese Sprengung um so schwieriger, je längere Zeit bis zur Anwendung des Serums verstrich. In einer zweiten Versuchsreihe wurden kleinere Mengen von Tetanusgift, wie sie wohl beim Tetanus des Menschen in Betracht kommen, benutzt; Kaninchen, die die doppelte tödliche Dosis intravenös injiziert er-

halten hatten, konnten 20 Stunden nach der Intoxikation zwar noch gerettet werden, aber sie zeigten schon leichte Krankheitserscheinungen, und man brauchte dazu sehr große Mengen Serum, welche mehr als das 3000 fache der gerade neutralisierenden Dosis betrug. Wurde etwas länger mit dem Serum gewartet, 24, 25 oder 30 Stunden, so waren die Tiere nicht mehr zu retten.

Auch im Reagenzglase läßt sich eine gewisse heilende Wirkung des Tetanusserums demonstrieren. Madsen zeigte dies in einer dem Ehrlichschen Rizinversuche analogen Versuchsanordnung mit Tetanolysin. Wie schon erwähnt, besitzt das Tetanustoxin außer seiner spezifischen Tetanus erzeugenden Wirkung, dem Tetanospasmin, auch hämolytische Eigenschaften; dieses Tetanolysin zeigt toxische Wirkungen in vitro gegenüber den roten Blutkörperchen, die das Gift sehr schnell binden und unter dessen Einwirkung allmählich aufgelöst werden und zugrunde gehen. Madsen gelang es, gegen dieses Tetanolysin ein Antitoxin herzustellen, das diese Wirkung aufhob, und zwar war dies auch dann noch möglich, wenn bedeutende Mengen Tetanolysin schon an die roten Blutkörperchen gebunden waren. Je längere Zeit aber nach der Vergiftung verflossen war, um so mehr bedurfte es Antitoxin, nach 30 Minuten war das 5 fache notwendig von der zur sofortigen Neutralisierung erforderlichen Menge. Solange ein tetanolysinvergiftetes rotes Blutkörperchen überhaupt noch lebend (nicht gelöst) war, war es dem Antitoxin noch möglich, das an die Blutkörperchen gebundene Tetanolysin diesen zu entreißen und unschädlich zu machen, also eine vollständige „Heilung“ zu bewirken.

Nach dem Ausfall der Tierversuche ist die Heilwirkung des Tetanusserums bei der natürlichen Erkrankung von vornherein viel weniger aussichtsvoll als bei Diphtherie. Während hier zu der Zeit, in der die Diphtherie deutlich in die Erscheinung tritt, noch nicht eine einfache tödliche Giftdosis fest gebunden zu sein pflegt, ist die Bindung des Tetanusgiftes an die betreffenden Ganglienzellen zu der Zeit, wo wir beim Menschen eine Diagnose auf Tetanus stellen können, schon eine unlösliche geworden, da das Gift bereits seine deletären Wirkungen entfaltet hat und nicht mehr leicht losgerissen werden kann. Für die Heilwirkung kommt es darauf an, ob zur Zeit der Serumeinspritzung schon eine letale oder nur eine krankmachende Dosis Gift im Rückenmark gebunden ist. Nach H. Meyer und Ransom gelangt das Gift weder auf dem Lymphwege noch auf dem Blutwege an die giftempfindlichen Zellen des Zentralnervensystems, sondern nur auf der Bahn der motorischen Nerven; die Aufnahme erfolgt ziemlich schnell. Das subkutan einverleibte Antitoxin vermag dagegen dem Gift in die Nerven und durch sie in das Zentral-

nervensystem nicht zu folgen, da es durch Vermittlung der Lymphbahnen vom Blut aufgenommen wird und die Resorption langsam erfolgt. Knorr fand erst 24—40 Stunden nach der Injektion das Optimum im Blute. Das Antitoxin erreicht daher bei subkutaner und auch bei intravenöser Injektion die von dem Tetanusgift bereits gefährdeten oder bereits ergriffenen Zentren des Nervensystems nicht und kann daher keinen kurativen Erfolg mehr entfalten, sondern im allergünstigsten Falle nur verhindern, daß von der Infektionsstelle her fortwährend neues Toxin durch die Nervenendplatten aufgesogen wird, daß also die weiterfließende Quelle der Vergiftung verstopft wird. Dadurch können sonst tödlich verlaufende Vergiftungen gehemmt und die Tetanuskranken gerettet werden. Bessere Erfolge sind nach Meyer und Ransom zu erzielen durch Injektion des Antitoxins in die Nervensubstanz der großen Nervenstämme der infizierten Extremität, um das Toxin auf seinem Wege zu den Zentralorganen in den vergifteten Zellen selbst abzufangen und zu neutralisieren; beim Sitz der Infektion an den Händen wird z. B. das Serum in den Plexus brachialis injiziert. In einem sehr akut verlaufenden Fall war eine derartige Injektion in die Nerven von Erfolg begleitet, doch hat bis jetzt weder die intraneurale noch auch die von anderer Seite empfohlene subdurale oder intralumbale Einverleibung die Erfolge gehabt, die theoretisch erwartet wurden.

Als Heildosis sind mindestens 100 A.-E. notwendig, wenn die Einspritzung sofort nach der festgestellten Diagnose erfolgt; da das Antitoxin aus dem Körper bald wieder ausgeschieden wird, so ist bei fortdauernder Gefahr eine Wiederholung notwendig. Von Calmette wurde die Verwendung eines trockenen Serums zum Einstreuen in Wunden empfohlen; bei Tieren konnte 2—6 Stunden nach der Infektion der Ausbruch des Tetanus verhindert werden, nach 7 Stunden schon nicht mehr sicher, und nach 12 Stunden war keine Wirkung mehr vorhanden; bei flüssigem Serum waren die Erfolge viel unsicherer.

Die bei dem Tetanus der kleinen Laboratoriumstiere gemachten Beobachtungen stehen im Einklang mit denen, welche man bei der Behandlung tetanuskranker großer Tiere, insbesondere von Pferden gemacht hat. In allen Fällen zeigte sich auch hier, daß die Heilungsmöglichkeit um so geringer wird, je weiter vorgeschritten der Krankheitsfall zur Zeit der Behandlung war, je rascher die Tetanussymptome ansteigen und je kürzer das Inkubationsstadium gewesen ist. Bei

den günstig beeinflußten Fällen erfuhr das Krankheitsbild 24 bis 48 Stunden nach der Einspritzung kaum eine Anderung, und erst vom 3. Tage ab war eine Besserung zu bemerken. Die rein statistischen Ergebnisse der Erfolge des Tetanusserums sind nicht günstig.

Die Beurteilung der Heilwirkung beim Menschen ist ungemein schwierig. Die bis jetzt darüber vorhandenen statistischen Zusammenstellungen geben kein eindeutiges Resultat. Bei schweren Fällen versagt meist das Serum, bei mittelschweren hat die frühzeitige Behandlung Erfolg. Schwierig bei der Beurteilung der Heilwirkung des Serums ist die Prognose, die von einer Reihe von Faktoren abhängig ist, namentlich von der Virulenz und der Menge des Giftes, von dem Infektionsort und von der Art der die Infektion ermöglichenden Verletzung. Je bösartiger die Infektion ist, um so kürzer ist die Inkubationsdauer, um so rapider schreitet die tetanische Erkrankung vorwärts. Mit der Länge der Inkubation wächst, wie vor der Serumtherapie, die Aussicht auf Erfolg. Die ungünstigen Heilungserfolge bei Tieren und Menschen sind dadurch leicht erklärlich, daß die Behandlung viel zu spät beginnt, zu einer Zeit, in der die Symptome bereits ausgesprochen sind und das Serum auch nach den Laboratoriumsversuchen nicht mehr wirken kann. Vom rein theoretischen Standpunkte aus betrachtet ist die Serumtherapie beim Tetanus des Menschen aber doch deshalb anzuwenden, weil wir wenigstens die in der Körperflüssigkeit befindliche, noch nicht gebundene Giftmenge abfangen können, ehe sie in die Zelle geht, und das vermag das Tetanusserum sicher zu leisten. Der Erfolg des Serums ist daher von der Schnelligkeit abhängig, mit der es nach Beginn der ersten tetanischen Symptome angewendet wird. Damit aber die Behandlung sofort oder möglichst schnell nach Ausbruch des Tetanus vorgenommen werden kann, sollte das lange haltbare trockene Serum in Krankenhäusern und Apotheken vorrätig gehalten werden, damit es im Bedarfsfall sofort zur Hand ist. Ein Zeitverlust von 24 Stunden verschlechtert die Aussicht auf Erfolg wesentlich. Der in den Tetanusfällen gewöhnlich nachzuweisende infektiöse Fremdkörper ist trotz der spezifischen Allgemeinbehandlung zu entfernen und die Wunde zu reinigen, um die fortschreitende Giftproduktion zu verhindern. Die günstigen Erfolge der prophylaktischen Seruminjektion bei verdächtigen Wunden wurde früher (S. 143) besprochen.

Schlangengift.

Nach Plinius soll sich Mithridates eine Immunität gegen verschiedene Gifte dadurch erworben haben, daß er anfangs kleine, nicht tödliche Mengen, später größere Mengen solcher Gifte aß (Mithridatismus); ferner soll er das Blut von Enten, die er mit Giften gefüttert hatte, zu seinem Schutze verwendet haben, also die ersten Anfänge einer antitoxischen Immunisierung. Die Schlangenbeschwörer in Indien lassen sich in ihrer Jugend von Skorpionen beißen, später saugen sie Giftzähne von Schlangen aus und lassen sich schließlich auch von Schlangen beißen, sie erlangen so eine Immunität gegen das stärkste Schlangengift; der Speichel und der Urin dieser Medizinmänner soll bei Schlangenbissen heilkräftig sein.

Versuche zur Herstellung eines Serums gegen Schlangengift wurden zuerst von Calmette gemacht; er untersuchte das Gift einer großen Anzahl von Giftschlangen aus allen Teilen der Erde, die er teilweise im Laboratorium hielt, und fand, daß das Gift der einzelnen Schlangenarten in seiner Giftigkeit sehr verschieden war, und ferner, daß die Wirksamkeit des Giftes bei ein und derselben Schlange je nach der Dauer des Fastens schwankte; je länger die Schlange nicht mehr gebissen hatte, oder je länger das Fasten gedauert hatte, um so stärker war das Gift. Das Gift wird dadurch gewonnen, daß man die Schlange in eine über den Hals einer Flasche gespannte Gummikappe beißen läßt, worauf sich dann das Gift in die Flasche entleert. Eine mittelgroße Kobra gibt 150—200 mg, größere bis zu 300 mg trockener Giftsubstanz, die sich lange Zeit unverändert hält. In der Empfänglichkeit der Versuchstiere zeigten sich große Differenzen; so beträgt die tödliche Dosis Kobragift für Mäuse 0,00005 g, für Ratten 0,0001 g, für Hunde 0,0008 g, von Kreuzottergift sind die entsprechenden Mengen ungefähr 6 mal so groß. Die Versuche mit solchen tierischen Giften sind deshalb sehr einfach auszuführen, weil der Tod sehr rasch und sicher eintritt; außerdem ist das Schlangengift physikalischen Einflüssen (Wärme, Licht u. dgl.) gegenüber viel widerstandsfähiger als die Bakterientoxine; so schädigt z. B. Erwärmen auf 60 bis 80° die Wirkung des Giftes gar nicht. Eine Mischung von Schlangengift und Antitoxin, die $^1/_2$ Stunde auf 68° erwärmt wird, ist so giftig wie das Gift allein, das Gift ist also durch das Antitoxin nicht zerstört (S. 21). Per os ist das Schlangengift auch in der tausendfachen tödlichen Dosis unschädlich, weil das

Toxin durch die im Verdauungskanal wirkenden Fermente, namentlich das Pepsin und Pankreatin, zerstört wird.

Für Immunisierungszwecke wurden zuerst Kaninchen und Meerschweinchen, später auch Pferde benutzt, denen zuerst ganz schwache und dann allmählich steigende Dosen bis zu 2 g = der 200 fachen tödlichen Dosis Kobragift injiziert wurden. Auf diese Weise erhielt Calmette ein hochwirksames Serum, welches sehr große Mengen von Schlangengift neutralisierte; so paralysierten 5 Tropfen eines Serums die doppelte tödliche Dosis des Schlangengiftes vollständig; ferner hatte es bei Tieren auch heilende Eigenschaften. Zur Prüfung der Wirksamkeit des Serums werden von Calmette einem Tier abgestufte Mengen Serum und 5 Minuten darauf die sicher tödliche Giftmenge injiziert, ist das Serum brauchbar, so bleibt das Tier völlig gesund. Für die kurative Wirkung sind 3 mal größere Mengen Antitoxin notwendig als bei der gleichzeitigen Injektion. Ferner muß die Serummenge um so größer sein, je empfänglicher für das Gift das betreffende Tier ist, und je später die Injektion erfolgt. Ein Mensch von 60 kg Gewicht, der von einer Schlange gebissen wurde und dabei etwa 20 mg Gift einverleibt bekam, braucht 10—20 ccm des Calmetteschen Serums.

Auch im Reagenzglase läßt sich nach Cannes und Gley die Einwirkung des Antitoxins auf das Schlangengift zeigen; dieses löst in vitro rote Blutkörperchen des Kaninchens rasch auf, dagegen nicht die Blutkörperchen eines gegen das Gift immunisierten Kaninchens. Zusatz von antitoxischem Serum neutralisiert die auflösende Wirkung des Toxins. Beim Igel, welcher gegen das Schlangengift natürlich resistent ist, werden die roten Blutkörperchen auch normalerweise nicht aufgelöst. Kyes zeigte, daß das Kobragift allein Rinderblutkörperchen nicht auflöst, dagegen sofort nach Zusatz von Lezithin; es sind also darin toxinartige Substanzen enthalten, die, an und für sich unwirksam, durch ein Lipoid, das Lezithin, aktiviert und in eine stark hämolytische Verbindung übergeführt werden, das Kobralezithid; ähnliche Beziehungen zu Lezithin finden sich auch beim Skorpion- und Bienengift, wo sich auch derartige Toxolezithide bilden. Das aus Lezithin- und Kobragift dargestellte Lezithid ist eine sehr stabile Substanz und ferner ein echtes Antigen, da ein Antitoxin damit erzeugt werden kann.

Das Schlangengiftserum wird in Europa besonders von Calmette im Institut Pasteur in Lille hergestellt. Die seitherigen Erfolge sind zweifellos günstig, wenn das Serum rechtzeitig genug eingespritzt wird; erfolgt die Seruminjektion später als 4 Stunden nach dem Biß, so ist die Wirkung bereits unsicher. Da die bis jetzt untersuchten Schlangengifte bei Zusatz von schwachen Chlorkalklösungen oder

Kal. hypermangan. unwirksam werden, so sind ferner Waschungen und subkutane lokale Injektionen von Chlorkalklösung bei jeder Art von Schlangenbiß empfehlenswert. Calmette empfiehlt zur Behandlung des Schlangenbisses Ligatur oberhalb der gebissenen Stelle, Waschen der Wunde mit frischer Chlorkalklösung (1 : 60), Injektion des Serum antivenimeux in Mengen von 20 ccm (bei Kindern 10 ccm), außerdem Injektion von 8—10 ccm der Chlorkalklösung an 3 bis 4 Stellen ringsum die Bißwunde, um das noch nicht absorbierte Gift in loco zu zerstören. Profuse Transpiration wird durch heißen Tee und Kaffee zu erzeugen gesucht. Bei äußerster Gefahr ist das Serum intravenös zu injizieren. Das Serum hat sich in verschiedenen Ländern sehr gut bewährt.

Die Wirkung der verschiedenen Arten der Schlangengifte ist keine gleichartige; man unterscheidet zwei Gruppen, die Gifte der Kolubriden und die der Viperiden, die ersteren, wozu besonders das Kobragift gehört, wirken hauptsächlich auf die nervösen Zentren, also neurotoxisch, die Gifte der Viperiden, wozu die europäischen Vipern gehören, wirken dagegen auf das Blut und auf das der Bißstelle benachbarte Gewebe und führen zu Hämorrhagien und zu Erscheinungen örtlicher Nekrose. Man hat daher neuerdings versucht, polyvalente Sera durch Vorbehandlung mit verschiedenartigen Schlangengiften zu gewinnen, die auf verschiedene Giftarten wirken.

Dysenterie.

Gegen die durch den Shiga-Kruseschen Bazillus hervorgerufene Dysenterie ist sowohl ein antibakterielles wie ein antitoxisches Serum hergestellt worden, die sich praktisch sehr bewährt haben. Der Dysenteriebazillus bildet in Kulturen ganz analog dem Diphtheriebazillus ein lösliches Toxin und durch Vorbehandlung von Tieren mit diesem Toxin läßt sich ein antitoxisches Serum gewinnen. Shiga stellte zuerst durch vorsichtige Vorbehandlung von Pferden mit abgetöteten Kulturen ein antibakterielles Serum her, von welchem schon wenige Milligramm Meerschweinchen gegen die Injektion der 5 fachen tödlichen Dosis lebender Ruhrbazillenkultur schützten. Bei einer heftigen Ruhrepidemie in Japan mit 22 % Mortalität wurde dieses Serum bei 300 Kranken mit Erfolg angewendet; die Sterblichkeit der damit Behandelten betrug nur $^1/_3$ der Zahl derer, die einer rein medikamentösen Behandlung unterworfen wurden. Die Krankheitsdauer wurde bei den in Heilung übergehenden Fällen von 40 Tagen auf 25 herabgesetzt. Ein von Kruse hergestelltes Serum schützte

schon in minimalen Dosen ($^1/_{80000}$) Meerschweinchen gegen die tödliche Infektion und rettete mit Ruhrbazillen infizierte Meerschweinchen noch am 3. Tage nach der Infektion vor dem Tode, der bei unbehandelten Tieren nach 7—10 Tagen eintrat. Bei ruhrkranken Menschen wurde durch Injektion von 20 ccm Serum die Schwere der Erkrankung gemildert, die Dauer der Erkrankung und der Rekonvaleszenz abgekürzt und die Zahl der Todesfälle von 11 % auf 5 % vermindert. Namentlich ist bei den beiden Serumarten die außerordentlich rasche Abnahme der Zahl der Stuhlgänge als direkter Erfolg der Behandlung anzusehen. Rosenthal immunisierte Pferde mit Kulturen und Toxin des Dysenteriebazillus und erhielt so ein Serum, das bakterizid und antitoxisch wirkte. Bei 157 mit Serumdosen von 20 ccm behandelten Kranken betrug die Sterblichkeitsziffer 4,5 %, bei den Nichtbehandelten 10—11 %; die subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen gingen zurück, der Übergang in die chronische Form war sehr selten.

R. Kraus und Doerr gewannen aus Dysenteriekulturen durch keimfreie Filtration junger Bouillonkulturen oder durch Extraktion junger Agarkulturen ein lösliches Toxin, welches in Mengen von 0,01—0,3 ccm für Versuchstiere, besonders Kaninchen, giftig wirkt und bei diesen eine hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung der Darmschleimhaut und Lähmungserscheinungen hervorruft. Mit diesem Toxin wurde ein antitoxisches Serum erhalten, das im Tierversuch schützende und heilende Wirkung hatte, letztere aber nur, wenn die Toxinwirkung, namentlich die Lähmungen, noch nicht zu weit gediehen waren und nur bei intravenöser Injektion; subkutan waren selbst große Dosen unwirksam. Beim Menschen wurde dieses im Wiener serotherapeutischen Institut hergestellte Serum in Dosen von 20 ccm mit günstigem Erfolge angewendet; die Sterblichkeit wurde vermindert und die klinischen Erscheinungen besserten sich rasch; namentlich wurden die Stühle seltener und nach einigen Tagen normal, die Blutausscheidung hörte rasch auf.

Ähnliche günstige Erfolge beobachteten Vaillard und Dopter mit ihrem durch Vorbehandlung von Pferden mit Dysenteriebazillen gewonnenen Serum, das angeblich antiinfektiöse und antitoxische Wirkung besitzt. Von über 500 Behandelten starben nur 2 %, während sonst die Sterblichkeit 11—25 % beträgt. Auch E. Schottelius gewann aus Dysenteriekulturen ein stark wirkendes lösliches Toxin.

das Kaninchen in Mengen von 0,005—0,01 ccm tötete; durch Behandlung von Pferden mit dem Toxin wurde ein Antitoxin hergestellt, das in Mengen von 0,005—0,01 ccm Kaninchen vor der sicheren tödlichen Dosis des Toxins schützt. Dieses Antidysenterieserum wird in Dosen von 10 und 20 ccm von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht. Die zur Heilung notwendige Menge richtet sich nach der Schwere und dem Alter des Falles; zunächst werden 20 ccm injiziert. Meist tritt bereits 20—30 Stunden nach der Injektion Besserung der Darmerscheinungen und Abfall des Fiebers ein. Ein Serum nach Kolle und Heller wird von dem Sächsischen Serumwerk in Dosen von 10 und 20 ccm abgegeben. Das Serum wird durch Vorbehandlung von Pferden mit den Toxinen, sowie mit abgetöteten und lebenden Kulturen von Ruhrbazillen hergestellt. Das Serum hat daher antitoxische und bakterizide Wirkung.

Tuberkulose.

Antitoxisches Tuberkuloseserum wurde von Maragliano hergestellt durch Vorbehandlung von Pferden mit langsam steigenden Dosen von Bazillen und von wässerigen Extrakten virulenter abgetöteter Tuberkelbazillen. Das Serum wirkt angeblich bakterizid und antitoxisch. Wenn man einem an Tuberkulose erkrankten Menschen Tuberkulin und Serum einspritzt, so kommt weder eine lokale noch eine allgemeine Reaktion zustande. Das Serum wird in Dosen von 1—5 ccm subkutan jeden zweiten Tag mehrere Monate hindurch injiziert. In Italien wurde das Serum viel angewendet; ein Erfolg zeigte sich nur in den Anfangstadien der Tuberkulose. Das Körpergewicht nahm in zahlreichen Fällen während der Behandlung zu; auf die lokalen tuberkulösen Prozesse übt das Serum einen günstigen Einfluß aus, doch nur dann, wenn keine Mischinfektion vorhanden ist. In Deutschland wurde das Serum nur wenig angewendet, die Resultate sind widersprechend.

Zur Herstellung des Marmorekschen Tuberkuloseserums wird ein durch Züchtung von Tuberkelbazillen in Leberbouillon gewonnenes starkes Tuberkulosegift benutzt. Bei Meerschweinchen wurde eine tuberkulöse Erkrankung verhütet, wenn unmittelbar nach der Infektion mit virulentem Material das Serum injiziert wurde; auch noch 2—3 Tage nach der Infektion war ein Erfolg zu beobachten. Das Serum wird in Mengen von 10 ccm 3 mal wöchentlich, unter Um-

ständen sogar täglich injiziert; die Dauer der Kur ist je nach der Schwere des Falles verschieden. Schwerere Zerstörungsprozesse mit Mischinfektionen widerstehen der Behandlung. Das Serum wird vielfach per rectum verabfolgt, bei subkutaner Injektion wurden wiederholt schwere Reaktionserscheinungen, Giftwirkungen beobachtet mit darauffolgendem raschem Sinken des opsonischen Index.

Nach Ruppel enthält das Serum von tuberkulinüberempfindlichen Tieren, die mit lebenden oder abgetöteten Tuberkelbazillen, sowie mit löslichen oder ungelösten Tuberkelbazillenderivaten irgendwelcher Art systematisch vorbehandelt sind, komplementbindende Substanzen. Vermischt man ein solches Serum mit Alttuberkulin, so wird dieses für Tiere ungiftig, das Toxin wird also neutralisiert. Ob die komplementbindende Substanz des Serums auch der Träger der antitoxischen Wirkung ist, konnte noch nicht festgestellt werden. Außerdem wurden in diesem Tuberkuloseserum auch bakteriolytische, bakteriotrope, agglutinierende und präzipitierende Stoffe nachgewiesen. Bei tuberkulös infizierten Meerschweinchen ergaben Heilversuche mit dem Tuberkuloseserum günstige Resultate. Noch günstiger waren die Erfolge im Tierversuch mit sensibilisierten Tuberkelbazillen nach Meyer (S. 160), d. h. mit Tuberkelbazillen, die mit Tuberkuloseserum versetzt und mit den spezifischen Immunstoffen beladen sind. Unter dem Einfluß des spezifischen Serums tritt ein Zerfall der Tuberkelbazillen ein. Die sensibilisierten Tuberkelbazillen (Tuberkulose-Sero-Vakzin) werden von den Höchster Farbwerken in Fläschchen zu 1 und 5 ccm in den Handel gebracht und haben bereits vielfache Anwendung bei der Behandlung der Tuberkulose gefunden (Simultantherapie). Nach Wolff-Eisner ist das sensibilisierte Tuberkulin kein entgiftetes Tuberkulin, sondern ein durch die Ambozeptoren des Immunserums der Resorption zugänglich gemachtes Tuberkulin.

Botulismus.

Van Ermengem, sowie Brieger und Kempner stellten aus den Kulturen des bei Wurstvergiftungen gefundenen B. botulinus ein Gift dar, das dem Diphtherie- und Tetanusgift an die Seite zu stellen ist. Marinesco, sowie Kempner und Pollack konstatierten am Nervensystem von Tieren, die mit dem Botulismustoxin vergiftet waren, eigentümliche Veränderungen, insbesondere Zerfall der großen

Vorderhornzellen. Das Botulismustoxin wird auch durch den Magen und Darmtraktus in toto resorbiert; es ist eines der wenigen Toxine, die durch die Verdauungssäfte nicht weiter abgebaut werden. Kempner erhielt bei Ziegen durch Einspritzung steigender Mengen von filtrierten oder abgetöteten Bouillonkulturen des B. botulinus ein Serum, das einen 100000 fachen Immunisierungswert gegenüber einer Giftmenge hatte, welche Meerschweinchen von 250 g Gewicht innerhalb 2 Tagen sicher tötete. Dieses Serum hob nicht nur die Wirkung gleichzeitig eingebrachten Giftes auf, sondern es wirkte auch prophylaktisch gegen eine spätere Vergiftung, und hatte noch 24 Stunden nach der Giftinjektion bei bereits deutlich vorhandenen Vergiftungserscheinungen eine ausgesprochene heilende Kraft. Die Wirkung des Serums ließ sich auch mikroskopisch durch die Untersuchung des Rückenmarks feststellen. Während die vergifteten Meerschweinchen einen Zerfall der großen Vorderhornzellen zeigten, blieben diese bei der gleichzeitigen Injektion von Serum und Gift, sowie bei vorausgeschickter Seruminjektion und nachfolgender Vergiftung vollständig intackt. Bei den Heilversuchen wurde das Serum 3—24 Stunden nach der Intoxikation injiziert; sämtliche Tiere blieben am Leben. Bei Kontrolltieren, welche gleichzeitig vergiftet, aber nicht mit Serum behandelt, sondern getötet wurden, sobald bei den entsprechenden Versuchstieren die Antitoxinbehandlung begann, zeigten sich die Veränderungen der Nervenzellen nach 20 stündiger Einwirkung des Giftes. Bei den 20 Stunden nach der Vergiftung mit Serum behandelten Tieren waren noch 4 Tage später deutliche Degenerationserscheinungen nachzuweisen. Einige Wochen nach Beginn der Antitoxinbehandlung fanden sich keine veränderten Nervenzellen mehr. Neuerdings wird ein von Wassermann hergestelltes Serum gegen Botulismus im Institut für Infektionskrankheiten abgegeben.

Heufieber.

Von englischen Ärzten, besonders von Blakley, war experimentell festgestellt worden, daß bei manchen Personen Heufiebersymptome eintreten, wenn auf deren Konjunktiva Pflanzenpollen gebracht werden. Nach Dunbar wird das Heufieber bei dazu Disponierten durch ein in gewissen Pflanzenpollen enthaltenes Pollentoxin hervorgerufen. Die Heufieberpatienten zeigen eine spezi-

fische Empfindlichkeit gegenüber diesem Toxin, während Kontrollpersonen mit wenig Ausnahmen völlig unempfänglich sind. Bei Empfindlichen genügt schon das Einbringen in den Konjunktivalsack einer Toxinmenge, die in 2—3 Roggenpollenkörnern enthalten ist, um eine mehrere Stunden anhaltende Reizung hervorzurufen. Doch scheint dieses Kunstprodukt in bezug auf seine Wirkung den nativen Pflanzenpollen nicht adäquat zu sein. Wie festgestellt wurde, reicht die Zahl der zur Heufieberzeit in der Luft schwebenden Pollen reichlich zur Auflösung von Heufieberanfällen. Dunbar stellte durch Vorbehandlung von Pferden mit dem Pollentoxin ein Heufieberserum her, das bereits im großen Maßstabe auf seine Wirksamkeit geprüft wurde. Nach Dunbar handelt es sich bei dem Pollentoxin und Antitoxin um ein echtes Toxin und Antitoxin, mit denselben Bindungsverhältnissen wie beim Diphtheriegift und anderen Toxinen. Das Antitoxin wird von der Firma Schimmel in Miltitz unter dem Namen Pollantin in den Handel gebracht. Der Wertgehalt des Antitoxins wird vor der Ausgabe an Heufieberkranken durch Austitrierung seiner neutralisierenden Wirkung dem Pollentoxin gegenüber festgestellt. Die subkutane Injektion des Serums ist nicht möglich, da lästige Nebenerscheinungen dabei auftreten; es wird örtlich angewendet entweder durch Einbringen eines Tropfens in den Konjunktivalsack oder in die Nase oder aber als pulverförmiges Präparat, Pollantinpulver, das durch Eindampfen des Serums bei 45° gewonnen wird, als Schnupfpulver. Das Pollantin ist nicht als ein eigentliches Heilmittel, wie die wirklichen antitoxischen Sera aufzufassen, durch dessen einmalige Anwendung man das Wiederauftreten des Heufiebers für immer ausschließen könnte, sondern es ist nur imstande, aufgetretene Reizerscheinungen zu lindern und zu beseitigen und bei wiederholter rechtzeitiger prophylaktischer Anwendung das Auftreten von weiteren Anfällen zu verhüten; es wird eine 6 bis 24 Stunden, oft sogar mehrere Tage dauernde passive Immunität verliehen. Die Angaben über die Erfolge in der Praxis sind teilweise widersprechend; von verschiedenen Seiten wurden sehr günstige, von anderen vollständig negative Resultate mitgeteilt.

Nach Weichardt und Wolff-Eisner ist das Pollantin kein echtes antitoxisches Serum, wie das Diphtherieserum, sondern ein zytolytisches; bei der Injektion von Polleneiweiß entstehen im Serum Zytolysine, die aus Polleneiweiß Gifte (Endotoxine) freimachen können,

wenn die Heufieberkranken das Komplement dazu liefern. Viele Personen, die anfangs das Pollantin sehr gut vertragen, werden später intolerant, so daß selbst durch kleine Dosen das Leiden verschlechtert wird. Wahrscheinlich ist diese Wirkung bedingt durch den Eintritt einer Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) gegen das fremdartige Tiereiweiß. Das Pollantin würde sich daher nur für leichte und mittelschwere Fälle eignen.

Nach Weichardt finden sich in dem Blutserum von unvorbehandelten Pflanzenfressern zur Zeit der Gramineenblüte Schutzstoffe gegen Heufieberendotoxine, die nach Konzentrierung des Serums bei leichten und mittelschweren Fällen prophylaktisch günstig wirken. Ein derartiges Serum kommt als Graminol von der Firma Ruete-Enoch in den Handel und hat sich wiederholt als erfolgreich gezeigt.

Antikörper gegen Ermüdungstoxin (Kenotoxin).

Weichardt zeigte, daß bei Muskelbewegungen der Warmblüter aus dem Muskeleiweiß giftige Stoffe abgespalten werden, und er gewann aus dem Muskelpreßsaft hochermüdeter Meerschweinchen ein durch Dialysieren von weniger hochmolekularen, chemisch definierbaren Substanzen trennbares Gift, das Ermüdungstoxin, das spezifische Wirkung auf den tierischen und menschlichen Organismus besitzt; bei kleineren Tieren in genügender Menge injiziert, veranlaßt es beträchtliche Verlangsamung der Atmung und raschen Temperaturabfall; das Tier verendet bei tödlicher Dosis nach relativ kurzer Latenzzeit; andererseits ruft es in geringer, die tierischen Zellen nicht schädigender Menge einverleibt nach kurzer Latenzzeit aktive Immunität des behandelten Tieres hervor, und zwar in dem Sinne, daß die Leistungsfähigkeit des Tieres gesteigert wird. Durch langsam steigende wiederholte Injektion des Toxins bei Pferden bildet sich ein Antikörper, der die Wirkung des Toxins zu neutralisieren imstande ist.

Weiterhin stellte Weichardt die theoretisch und praktisch wichtige Tatsache fest, daß diesem Toxin und Antitoxin sehr ähnliche Substanzen auch künstlich aus reinem Eiweiß gewonnen werden können durch Einwirkung verschiedener physikalischer und chemischer Mittel auf Eiweiß. Bei Temperaturen unter 40° entstehen neben anderen Aufspaltungsprodukten des Eiweißes geringe Mengen einer Substanz, des Kenotoxins, das als Antigen wirkt, denn durch Immunisierung von Tieren mit diesem künstlich gewonnenen Toxin

entsteht ein spezifischer Antikörper, Antikenotoxin. Auch das Antikenotoxin kann künstlich aus Eiweiß hergestellt werden; wenn die Aufspaltung des Eiweißes mit Chemikalen bei Siedehitze erfolgt, spaltet sich der charakteristische Antikörper ab. Beim Menschen wirkt dieser künstliche Hemmungskörper per os gegeben, vor allem aber injiziert, ermüdungshemmend, wie exakte Versuche am Ergographen ergaben. Bei der Maus ruft 0,2—0,5 ccm einer frisch bereiteten Kenotoxinlösung Erniedrigung der Körpertemperatur und Verlangsamung bzw. Aufhören der Atmung hervor, während Mäuse, die vorher per os mit dem Hemmungskörper immunisiert waren, auf dieselbe Giftdosis keinerlei Erscheinungen zeigen. Mit künstlich in vitro hergestellten höhermolekularen Eiweißabspaltungsantigenen konnten Schittenhelm und Weichardt auch an größeren Tieren (im Stoffwechsel eingestellten Hunden) die oben beschriebenen typischen Wirkungen hervorbringen. Das Kenotoxin findet sich auch in der Ausatmungsluft, den Exkreten, namentlich im Urin stark ermüdeter Tiere, ferner wird es im Körper abgespalten nach Einführung von Chemikalien, wie Arsen, Phosphor und Zyankali, denn bei wiederholter Einführung untertödlicher Dosen derartiger Chemikalien, geraten die Versuchstiere allmählich in den Zustand schwerer Kenotoxinintoxikation (Atemverlangsamung, Temperaturabfall, Sopor), während die mit Antikenotoxin geschützten munter bleiben. Diese Erscheinungen selbst der schwersten Intoxikation bei den ungeschützten Versuchstieren gehen aber nach relativ kurzer Zeit nicht nur vollkommen zurück, sondern machen sogar einem Zustande der nach verschiedenen Richtungen hin gesteigerten Leistungsfähigkeit, also auch gesteigerter Antikörperbildung Platz. Das Antikenotoxin wirkt nicht nur auf das Kenotoxin, sondern auch auf Teilgifte von Endotoxinen. Viele Heilsera enthalten außer ihrem spezifischen Antitoxin noch den Antikörper gegen das Kenotoxin. Das Antikenotoxin ist deshalb auch sehr interessant, da es sich künstlich außerhalb des Tierkörpers, in vitro herstellen läßt, der erste Fall, daß ein spezifischer Antikörper gegen ein wohl charakterisiertes Toxin, unabhängig vom lebenden Körper künstlich erzeugt wird.

Weichardt fand, daß beim Zusammenbringen von Antigen und Antikörper in bestimmten Verdünnungen Kontrollösungen gegenüber Diffusionsbeschleunigungen eintreten, infolge Änderung des osmotischen Drucks und der Oberflächenspannung. Dieser Vorgang der Span-

nungsänderung wurde mittels Kapillaren, der chemischen Wage und eines besonderen Apparates, des „Diffusiometers“ studiert; die Reaktion wird als Epiphaninreaktion (von ἐπιφάνεια Oberfläche) bezeichnet. R. Kraus konnte mittels des Diffusiometers die Angaben Weichardts bestätigen, ebenso Ascoli mit dem Stalagmometer. Die von Ascoli aufgestellte Bezeichnung „Meiostagmine“ entspricht der Weichardtschen Reaktion. Durch Einführung eines zweiten in der Oberflächenbildung begriffenen Systems wurde die Reaktion verfeinert.

Während die antitoxischen Sera im Tierversuch und beim Menschen deutliche oder wenigstens stets nachweisbare Heilwirkung zeigen, ist die therapeutische Wirkung der durch Vorbehandlung der Tiere mit Bakterien gewonnenen antibakteriellen Sera sehr unsicher. Die meisten dieser Sera enthalten entweder Bakteriolysine oder Bakteriotropine (Opsonine), ferner Agglutinine, und wir unterscheiden demnach bakteriolytische und bakteriotrope Sera; oft sind aber neben diesen beiden Schutzstoffen auch Antitoxine gegen Bakterientoxine und -endotoxine in den Seris enthalten (Sérum mixte). Bei verschiedenen Serumarten sind wir aber über die Art ihrer Wirkung überhaupt noch nicht vollkommen orientiert trotz des Nachweises des einen und des anderen dieser Stoffe in ihnen; Kolle bezeichnet daher diese nicht vorwiegend antitoxischen Sera als antiinfektiöse Serumpräparate; diese Bezeichnung bringt zum Ausdruck, daß sich ihre Wirkung gegen die lebenden Infektionsstoffe richtet und läßt es offen, wie diese Wirkung im einzelnen zustande kommt.

Zu den bakteriolytischen Serumarten gehört das Cholera- und Typhusserum, zu den bakteriotropen besonders das Streptokokken-, Pneumokokken- und Meningokokkenserum. Für die therapeutische Wirksamkeit der bakteriolytischen Sera sind beide Komponenten, der Ampozeptor und das Komplement, notwendig. Da aber jedes längere Zeit aufbewahrte Immunserum von dem labilen Komplement wenig oder gar nichts mehr enthält, muß der Körper selbst das nötige Komplement liefern, doch sind die Komplemente bei schweren Krankheiten oft stark vermindert; außerdem komplettiert das Komplement des Menschen nicht immer den vom Pferde gewonnenen Ambozeptor (S. 145). Die Wirkung der bakteriolytischen Sera ist daher meist unzuverlässig.

Neuerdings wurde versucht, auch bei Cholera und Typhus ein lösliches Toxin und damit ein antitoxisches Serum herzustellen. Nach R. Kraus enthalten diese Bazillen in ihrem Leib Gifte (Endotoxine), sie können aber auch lösliches Gift sezernieren (Ektotoxine), wie die Diphtherie- und Tetanusbazillen. Gegen diese löslichen Toxine läßt sich ein Antitoxin herstellen, welches auch gegen die Endotoxine wirksam ist, weshalb nach R. Kraus ein Unterschied zwischen Endo- und Ektotoxinen und damit zwischen diesen Antitoxinen und den „echten" Antitoxinen (Diphtherie u. a.) nicht besteht. Allerdings haben die bis jetzt hergestellten Antitoxine bei Cholera und Typhus noch keine hohen Grade. Da unsere Kenntnisse über Toxine noch sehr gering sind und die Art ihrer Wirkung bis jetzt nur bei zwei wohl charakterisierten Toxinen, dem Diphtherie- und Tetanusgift genauer festgestellt ist, so dürfte die Entscheidung oft schwer fallen, ob es sich um ein lösliches Toxin oder um ein aus den Bazillen ausgelaugtes Endotoxin handelt. Für die Praxis kommt vor allem in Betracht, ob ein antitoxisches Serum, gleichviel wie es hergestellt ist, therapeutische Wirkung hat.

Cholera.

Das durch Vorbehandlung mit abgetöteten Cholerakulturen bei Tieren gewonnene Serum hat bakteriolytische und agglutinierende, dagegen keine antitoxischen Eigenschaften den im Bakterienleib enthaltenen Endotoxinen gegenüber, wenigstens keine stärkeren als das normale Serum. Da aber bei der Cholera sicher die schweren Krankheitssymptome auf der Wirkung der Toxine beruhen, so kann die Wirkung eines bakteriolytischen Serums nur gering sein. Wie ferner R. Pfeiffer zeigte, ist auch hochwirksames Choleraserum, das in minimalsten Mengen andere Tiere gegen eine Infektion mit Choleravibrionen schützt, einige Zeit nach der Infektion selbst in größten Mengen gegeben, nicht imstande, sobald erst einigermaßen ausgesprochene Krankheitserscheinungen aufgetreten sind, den Tod der Tiere aufzuhalten. $^1/_2$ Stunde nach der intraperitonealen Infektion mit einer Öse Cholerakultur gelang es zwar noch, mit sehr geringen Mengen des Choleraserums eine vollständige und rasch eintretende Auflösung der im Peritoneum lebhaft schwärmenden Choleravibrionen, also eine wirkliche Heilung, beim Meerschweinchen zu erzielen. Auch nach $1^1/_2$ Stunden genügten relativ geringe Mengen des hochwirk-

samen Serums, um in 50 Minuten die Vibrionen in der Bauchhöhle aufzulösen; trotzdem ging das Meerschweinchen zugrunde, weil durch die $1\frac{1}{2}$ Stunden lange ungestörte Vermehrung der Cholerabakterien schon so viel Giftstoffe entstanden waren, daß bei der Auflösung der Vibrionen der letale Ausgang durch die Intoxikation mit den Bakterienendotoxinen unvermeidlich war. Wurde erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden auch die 10 fach höhere Serumdosis injiziert, so traten nur Spuren bakterizider Vorgänge ein. Für die Verwendung eines antibakteriellen Choleraserums beim Menschen zu therapeutischen Zwecken sind also bei dem raschen Verlauf der Krankheit gewisse Grenzen gezogen. Bei ausgebildeten schweren Fällen ist ein günstiger Einfluß nicht zu erwarten; es ist sogar zu befürchten, daß das Serum durch das bei der Bakteriolyse eintretende Freiwerden der Endotoxine schädlich wirken kann; namentlich wird dies der Fall sein, wenn der Organismus von den Bakterien bereits überschwemmt ist; vielleicht günstiger wären die Erfolge bei solchen Personen, welche schon infiziert sind, aber noch keine oder erst beginnende Symptome darbieten, also noch im Inkubationsstadium sich befinden; hier könnte es gelingen, den Ausbruch der Krankheit zu verhüten oder die Prodromalerscheinungen zur raschen Heilung zu bringen.

Zu einer wirksamen Serumtherapie der Cholera ist ein antitoxisches Serum notwendig. Mac Fadyen suchte durch Zerstörung von Cholerabakterien, die in flüssiger Luft bei einer Temperatur von — 180° gefroren waren, ein Endotoxin (S. 129) und mit diesem ein Antitoxin herzustellen. Von verschiedenen Seiten (v. Behring und Ransom, Metschnikoff, Roux und Salimbeni) wurde versucht, ein lösliches, von den Choleravibrionen sezerniertes Toxin und mit diesem ein Antitoxin zu gewinnen, doch wurde über die praktische Verwendbarkeit eines solchen Serums nichts bekannt. Metschnikoff führte die Bakterien in Säckchen aus Kollodium oder Schilfhaut in die zu immunisierenden Tiere ein; durch die Diffusion kleiner Mengen löslicher Antigene kommt es zur Antikörperbildung. R. Kraus gewann aus 8 tägigen Bouillonkulturen von Choleravibrionen durch Filtration ein Gift, das er als ein echtes lösliches Toxin auffaßt und welches Meerschweinchen bei intraperitonealer und intravenöser Injektion innerhalb 6—24 Stunden tötet. Mit diesem Toxin ließ sich ein Antitoxin gewinnen, das die Choleratoxine, und zwar sowohl die Endo- wie die Ektotoxine, neutralisiert und im Tierkörper schützende und

auch heilende Wirkung besitzt; Mäuse wurden eine Stunde nach der Intoxikation und Infektion durch das Serum noch gerettet. Nach R. Pfeiffer und Friedberger ist aber in dem Krausschen Choleraserum kein Antitoxin enthalten, die Wirkung beruht ausschließlich auf dem Gehalt an bakteriolytischen Stoffen.

Kolle erhielt durch langdauernde subkutane und intravenöse Vorbehandlung verschiedener Tierarten mit lebenden und abgetöteten Choleravibrionen, sowie mit den durch Aufschließung der Bakterienzellen nach Mac Fadyen erhaltenen intrazellulären Substanzen ein Serum, das neben bakteriolytischen und agglutinierenden Stoffe Antitoxine, ferner komplementbindende Stoffe und Bakteriotropine, demnach die verschiedensten für die Heilung in Betracht kommenden Immunkörper enthält. Ein derartiges Serum wird von dem Berner Impfinstitut und dem Sächsischen Serumwerk in Dosen von 10 und 20 ccm abgegeben.

Die verschiedenen Sera wurden in St. Petersburg bei der Epidemie 1909 vielfach angewendet, aber durchweg ohne Erfolg. Vielfach wurden Dosen von 100—700 ccm zusammen mit 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös injiziert, die dabei beobachtete vorübergehende Wirkung ist wohl auf die Einführung der Kochsalzlösung zurückzuführen.

Typhus.

Bei dem langsameren Krankheitsverlauf des Abdominaltyphus liegen die Aussichten für den Erfolg einer Serumbehandlung günstiger als bei der Cholera. Es wurden auch von den verschiedensten Seiten Versuche zur Herstellung eines wirksamen Serums angestellt. Das rein bakterizide Serum hat nach Kolle beim Typhus eine gewisse Berechtigung, da es sich hier im Gegensatz zu der Cholera um eine Infektion des Blutes mit Typhusbazillen und eine Vermehrung derselben in den verschiedensten Organen handelt, so daß durch das Serum eine weitere Vermehrung im Blut oder in den Organen beschränkt werden kann. Auch die Gefahr einer Giftüberlastung des Körpers durch die infolge der bakteriolytischen Serumwirkung freiwerdenden Endotoxine ist auf Grund der Erfahrungen des Tierversuches nicht sehr groß, so daß man namentlich im Beginn des Typhus das hochwertige bakterizide Serum in Form von kleineren, öfters wiederholten Serumgaben wohl versuchen dürfte.

Neuerdings wird auch beim Typhus die Herstellung eines antitoxischen Serums versucht. Chantemesse gewinnt das hierzu nötige Toxin durch Züchtung der Typhusbazillen in einer Bouillon aus Rindermilz bei Berührung mit Sauerstoff. Durch Injektion von Typhusbazillen und dieses löslichen Typhusgiftes bei Pferden wird ein Serum gewonnen, das im Tierversuch und auch beim Menschen bakteriotrope Wirkung (Vermehrung der Phagozytose) hervorruft. Für die Behandlung genügt meist eine einmalige Serumeinspritzung, nur selten wird eine zweite nötig. Von 1000 Behandelten starben 43 = 4,3 %, während sonst in Pariser Krankenhäusern die Sterblichkeit 17 % (!) beträgt. Die Wirkung des Serums äußert sich zunächst in einer Reaktion, deren Dauer zwischen mehreren Stunden und 4—5 Tagen schwankt, und während der das Fieber nicht abnimmt oder sogar eine leichte Steigerung erfährt; darauf folgt die Periode der Entfieberung, die vorher schwerkranken Patienten erholen sich schnell; die Rekonvaleszenz ist meist rasch, besonders bei den rechtzeitig behandelten Kranken sind Komplikationen selten; daneben ist Bäderbehandlung beizubehalten. In Deutschland wurde dieses Serum mit Skepsis aufgenommen und auch wenig verwendet.

Auch von anderer Seite wurde ein Typhusantitoxin herzustellen versucht. Besredka erhielt durch intravenöse Injektion von Typhuskulturen ein Serum, das die 30 fache Menge des von ihm gewonnenen Typhusendotoxins neutralisierte. Nach R. Pfeiffer und Bessau hat das Besredkasche Typhusserum im Tierversuch einen deutlichen Einfluß auf die Typhusvergiftung, wenn es mit den Typhusbazillen gemischt injiziert wird, doch beruht diese Wirkung nicht auf echten Antitoxinen, da selbst mit den größten Serumdosen eine vollständige Entgiftung der Typhusbazillen nicht erfolgt und das Serum nicht dem Gesetz der Multipla folgt. Die giftfeindlichen Wirkungen dieses und aller derartigen Sera sind nach R. Pfeiffer auf einen fermentativen Abbau des Giftmoleküls durch die vereinte Wirkung zweier Substanzen zurückzuführen, die zunächst mit dem bakteriolytischen Ambozeptor und dem aus dem Tierkörper stammenden Komplement identifiziert werden.

Neuerdings wurden von R. Kraus, ferner von Meyer und Bergell, sowie von Aronson aus Typhuskulturen lösliche Gifte auf verschiedene Weise gewonnen; diese Gifte sind außerordentlich labil und oft schon nach 24 Stunden stark abgeschwächt. Durch Vor-

behandlung von Pferden mit diesen Toxinen wurde ein antitoxisches Serum hergestellt, das im Tierversuch schützende und heilende Eigenschaften gegenüber den Toxinen hatte. Nach Hoffmann hat aber das Serum von Meyer-Bergell keine antitoxische Wirkung, sondern hauptsächlich bakteriotrope und mäßige bakteriolytische. Versuche beim Menschen mit diesen Serumpräparaten haben bis jetzt keinen deutlichen Erfolg gezeigt.

Das von Aronson in der Scheringschen Fabrik hergestellte Antityphusserum wird gewonnen durch Vorbehandlung von Tieren mit Filtraten von Typhusbouillonkulturen (Oberflächenkultur); es ist nach Aronson ein Antiaggressin (S. 62), das schon in geringer Menge das Aggressin neutralisiert; dadurch wird der Organismus in den Stand gesetzt, durch seine natürlichen Schutzkräfte die sonst tödliche Infektion zu überwinden; die antitoxische Wirkung ist dagegen gering.

Von den Beobachtungen v. Wassermanns ausgehend, daß die Schutzstoffe bei Typhus in gewissen Organen aufgespeichert sind, stellte Jez ein Antityphusextrakt durch Zerreibung von Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen und Thymusdrüse von gegen Typhus immunisierten Kaninchen mit physiologischer Kochsalzlösung her. Diese Extrakte sollen stark immunisierende und auch kurative Eigenschaften besitzen. Die Flüssigkeit wird per os verabreicht; die Menge des bei einem Typhuskranken verwendeten Extraktes betrug 500—800 ccm.

Pest.

Für die Serumbehandlung der Pest kommen zwei Arten von Serum in Betracht, die vom Institut Pasteur sowie vom Schweizerischen Impfinstitut, welche durch Vorbehandlung von Pferden mit Pestbazillen und ihren Produkten gewonnen sind, und das von Lustig und Galeotti durch Benutzung der Nukleoproteine hergestellte. Die ersteren Arten sollen bakterizid und antitoxisch, das letztere nur antitoxisch wirken.

Im Tierversuch zeigt das Pariser und Schweizerische Serum heilende Wirkung; 0,5 ccm sind imstande, die Tiere noch 16 bis 20 Stunden nach der Infektion zu retten. Auch bei anderen Tieren ließ sich ein Heilerfolg des Pariser Serums feststellen. So beobachtete die Deutsche Pestkommission, daß Affen, welche mit einer sicher tödlichen Dosis Pestkultur infiziert wurden und 10 ccm Serum sofort danach erhielten, nur ganz leicht erkrankten; 6 Stunden nach der Infektion wirkte das Serum noch so, daß die Tiere zwar schwerer

erkrankten, aber unter Abszeßbildung zur Heilung gelangten, nach 12 Stunden verhielt es sich ebenso, nach 24 Stunden war die Erkrankung schon sehr schwer. Wurde das Serum erst 48 Stunden nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo das Tier bereits schwer krank war, gegeben, so trat meist der Tod in derselben Zeit ein, wie bei den nicht behandelten Kontrolltieren. Eingehende Versuche mit dem Pariser Serum wurden von Kolle und Martini, sowie von R. Pfeiffer an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt. Es war wohl ein gewisser Einfluß des Serums auf den Krankheitsverlauf zu beobachten, aber die Heilwirkung war gering und unsicher. Je weniger virulent die zur Infektion benutzte Kultur war, um so stärker trat die Wirksamkeit zutage, die sich weniger in Heilwirkung bei den bereits erkrankten Geweben unter Abtötung der Bakterien durch bakterizide Einflüsse, als in Schutzwirkung der noch nicht infizierten Gewebe äußerte. Eine Wirkung auf den Krankheitsverlauf war nur zu konstatieren bei sofortiger oder kurze Zeit der Infektion folgender Serumeinverleibung, also noch während der Inkubationszeit, dagegen gelang es niemals, ein Tier, das ausgesprochene schwere Krankheitssymptome zeigte, durch das Serum am Leben zu erhalten.

Diesen ungünstigen Beobachtungen am Tiere entsprechen leider auch die Erfahrungen beim Menschen. Auch hier ist eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nur bei leichteren Fällen zu konstatieren, bei allen schwereren versagt das Serum vollständig, bei sehr großen Gaben ist lediglich eine Lebensverlängerung um einige Tage zu beobachten. Von verschiedenen Seiten wurde zwar statistisch eine Herabdrückung der Mortalitätsziffer durch die Serumbehandlung festgestellt; so soll nach Yersin bei der indischen Epidemie die Sterblichkeit bei den Behandelten 49 %, bei den Nichtbehandelten 80 % betragen haben, doch scheint die Auswahl der Fälle dabei eine Rolle zu spielen, da viele leichte Fälle behandelt wurden. Ein sicheres Urteil ließe sich nur durch die sog. Alternativmethode ermöglichen, also dadurch, daß man von den Eingelieferten ohne Auswahl Nr. 1 ohne Serum, Nr. 2 mit Serum behandelt. Das bei der indischen Epidemie in den Jahren 1897—99 verwendete Pariser Serum war allerdings auch noch schwach und wurde sicher in viel zu kleinen Mengen angewendet (30—50 ccm). Später wurde ein stärker wirksames Serum (Titer $^1/_{50}$) ausgegeben, das bei den Epidemien in Oporto, Kapstadt, Neapel u. a. verwendet wurde.

Calmette und Salimbeni hatten mit diesem Serum in Oporto günstigere Resultate; von 172 Behandelten starben nur 21 = 14,78 %, während zu gleicher Zeit in der Stadt von 72 nicht behandelten Kranken 46 = 63,72 % starben. Da die Epidemie in Oporto im Verhältnis zu der indischen eine leichte war, so scheint das Serum in solchen Fällen nicht ohne Einfluß zu sein. Von Bedeutung ist nach Calmette und Salimbeni möglichst frühzeitige Behandlung, und zwar Injektion von 20 ccm Serum intravenös, gefolgt von 2 subkutanen Einspritzungen zu je 40 ccm; Wiederholung der letzteren innerhalb der ersten 24 Stunden. In sehr schweren Fällen wurden intravenöse und nachher subkutane Einspritzungen von je 40—80 ccm gemacht; bei einem geretteten Fall wurden innerhalb 6 Tagen 320 ccm eingespritzt. Die Wirkung des Serums bestand namentlich im Absinken des Fiebers und Besserung des Allgemeinbefindens.

Das Serum von Lustig wurde früher in Bombay viel verwendet. Es wird in Mengen von 60—80—100 ccm unter die Haut gespritzt; nach 24 Stunden wird die Einspritzung wiederholt; zu einer vollständigen Kur hat man 150—300 ccm nötig. Nach Choksy übt das Serum einen zweifellos günstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit aus, aber im allgemeinen auch nur bei den leichten und mittelschweren Fällen, dagegen ist es bei allen Formen, welche überall eine extrem hohe Mortalität aufweisen, wie bei Pestpneumonie und den septischen Fällen, ohne Erfolg. Bei der Alternativmethode betrug die Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten 67,97 %, bei den ohne Serum Behandelten 79,54 %; die Sterblichkeitsziffer der mit Serum Behandelten ist also fast gleich. Die Menge des injizierten Lustigschen Serums wurde übrigens immer mehr erhöht; im Jahre 1901 betrug nach Hahn die Einzeldosis selten unter 100 ccm, und die Gesamtdosis, die auf den einzelnen Kranken entfiel, schwankte zwischen 500 und 1500 cm. Es dürfte für ein Institut schwer fallen, die für eine Massenbehandlung nötigen Serummengen herzustellen.

Neuerdings wird von Choksy in Bombay nur noch das Yersinsche Serum vom Institut Pasteur in sehr großen Dosen verwendet; er beginnt mit einer Einspritzung von 100 ccm und läßt dieser nach sechs bis acht Stunden eine weitere von 100 ccm folgen, wenn nötig noch eine dritte von 100 ccm nach derselben Zeit; in den beiden nächsten Tagen werden je 20—50 ccm morgens eingespritzt, so daß

erwachsene Kranke bis zu 590 ccm (!) erhalten. Trotz dieser sehr großen Serumdosen waren die Erfolge nicht günstig. Die Statistik nach der Alternativmethode ergab eine Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten von 72,5 %, bei den Nichtbehandelten von 82,3 %, also nur einen Unterschied von 9,8 %. Klinisch ließ sich meist eine rasche Herabsetzung der Temperatur und eine Besserung der subjektiven Symptome feststellen. Je früher die Behandlung eintrat, um so eher war ein Erfolg zu beobachten, wie dies auch experimentell beim Tierversuch festzustellen ist; daher waren die Resultate in der Privatpraxis bei besseren Patienten, wo die Behandlung früh eintritt, viel günstiger als im Krankenhaus, wo die Patienten zu spät zur Behandlung kamen; so war die Sterblichkeit bei den im Maratha-Pestspital im Jahre 1905 222 mit Serum Behandelten 62,1 %, bei 106 Privatpatienten nur 43,3 %. Bei den am ersten Krankheitstage mit Serum Behandelten betrug die Sterblichkeit 38,2 %, am zweiten 56,7, am dritten 58,2, am vierten 50,8, am fünften 62,9, am sechsten 60,0 und am siebenten 75 %. Choksy, der wohl die größte praktische Erfahrung über das Pestserum besitzt, empfiehlt trotz der wenig günstigen Erfolge das Pestserum, das es sicher unschädlich und das einzige, einigermaßen wirksame Mittel ist, da sich besonders für die Privatpraxis eignet. Bei genügender Dosis wird das Leben der Kranken verlängert und manchmal auch gerettet. Nach den Erfahrungen von Cruz in Brasilien sind die Erfolge bei intravenöser Einspritzung großer Dosen des Serums besser.

Die ungenügende Wirkung des Pestserums ist nach allgemeinem Urteil dadurch bedingt, daß es keine oder nur geringe antitoxische, sondern nur antiinfektiöse Eigenschaften hat, während bei dem klinischen Bild der Pest die Intoxikation, wahrscheinlich durch Endotoxine hervorgerufen, die Hauptrolle spielt. Nach Terni wird dieses Pesttoxin von den Bazillen im Lymphsystem, besonders in den Drüsen gebildet; ein wirksames Serum soll daher antibakteriell und antitoxisch sein; das Yersinsche Serum und das von Lustig durch Injektion von Bakterienproteïnen hergestellte Serum ist nach Terni nur bakterizid und überhaupt nur wenig wirksam; die geringe Wirkung zeigt sich in einer Anregung der Phagozytose, es wird dadurch nur eine Lebensverlängerung, aber keine Heilung erzielt. Terni immunisiert Tiere statt mit künstlicher Kultur mit Peritonealexsudat pestinfizierter Meerschweinchen oder Saft von Bubonen, und zwar benützt

er nicht die diesen Stoffen gegenüber wenig widerstandsfähigen Pferde, sondern Maultiere und Ochsen. Das so gewonnene „polyvalente“ Serum hat angeblich antibakterielle und antitoxische Eigenschaften, die sich besonders äußern gegen die in den primären Bubonen vorhandenen Pesttoxine. Dieses Serum wurde in Brasilien und in Indien angewendet, doch waren die Resultate gleichfalls nicht günstig. In Brasilien betrug die Sterblichkeit bei acht mit Ternischem Serum Behandelten 37,5%, bei 20 mit Yersinschem Behandelten 40%.

Nach einer Zusammenstellung von Bannerman und Terni ergaben die verschiedenen in Bombay verwendeten Serumarten im Vergleich zu den Nichtbehandelten folgendes Resultat (siehe nachstehende Tabelle).

	Mit Serum behandelte Fälle				Kontrolle				Durchschnitt der Tage über die normale Dauer der Krankheit hinaus in den mit Serum behandelten Fällen
	Fälle	Tote	Geheilte	Sterblichkeit in Proz.	Fälle	Tote	Geheilte	Sterblichkeit in Proz.	
Yersinsches Serum vom Institut Pasteur	226	168	58	74,33	231	163	68	70,56	3,38
Lustigsches Serum	608	436	172	71,71	609	482	127	79,14	1,13
Ternisches Serum	110	89	21	80,90	110	90	20	81,81	0,34
Brasilianisches Serum	70	58	12	82,85	70	60	10	85,71	0,31

Demnach sind die Erfolge des Serums sehr gering; trotzdem wird, da es bei frühzeitiger Anwendung doch eine gewisse Wirkung zeigt und sicher unschädlich ist, die Serumbehandlung immer wieder versucht. Vielleicht hat ein antitoxisches Serum besseren Erfolg, doch ist bis jetzt noch kein echtes Pesttoxin hergestellt worden; von Markl wurde zwar aus Pestkulturen ein Toxin gewonnen und auch damit ein antitoxisches Serum hergestellt, doch ist die Wirkung nicht eindeutig; beim Menschen ist es bis jetzt noch nicht verwendet worden.

Die Wirkung des Pestserums beruht nach Versuchen von Kolle an Ratten zum Teil auf Bakteriolysinen, daneben aber auch auf Einwirkung der Leukozyten (Bakteriotropine); nach Markl werden viru-

lente Bazillen unter der Einwirkung des Serums von den Leukozyten aufgenommen, schwach virulente und avirulente dagegen ohne Beteiligung der Leukozyten vom Serum aufgelöst; ausschlaggebend ist der Grad der Immunität bzw. das Verhältnis zwischen dem Immunitätsgrade und der Virulenz der angewandten Kulturen; bei hohem Immunitätsgrad kommt es vorwiegend zur Bakteriolyse, bei niedrigem mehr zur Phagozytose. Eine bakterizide Wirkung des Pestserums in vitro nach der Methode von Neisser und Wechsberg konnte von Kolle und Hetsch niemals festgestellt werden, weshalb das Serum nach Kolle nicht als ein rein bakterizides, sondern als antiinfektiöses zu bezeichnen ist.

Von Hetsch und Rimpau wurde durch Immunisieren von Pferden mit vielen verschiedenen Stämmen ein multipartiales Serum, ähnlich wie bei der Schweineseuche (S. 150) hergestellt, doch hatte dieses im Tierversuch bei Ratten keinen besseren Erfolg als das mit einem Peststamm gewonnene; ferner wirkt ein solches auf die verschiedensten Stämme gleichmäßig. Die Pestbazillen besitzen also im Gegensatz zu den Schweineseuchebakterien einen sehr gleichmäßig gebauten Rezeptorenapparat und es empfiehlt sich daher zur Serumgewinnung einen hochvirulenten Stamm zu benutzen. Vielleicht beruht die schwache Wirkung des Pestserums auch darauf, daß die Ambozeptoren des vom Pferde gewonnenen Serums nicht die passenden Komplemente im Körper des Menschen finden. Nach Versuchen von Kolle, Hetsch und Otto hat ein Serum von Meerschweinchen, die aktiv immunisiert worden waren, bei Ratten und Mäusen gar keine Heil- und Schutzwirkung, dagegen bei Meerschweinchen eine geringe, aber deutliche Wirkung, die derjenigen des höchstwertigen Pferdeserums nicht nachsteht. Wahrscheinlich werden also die Ambozeptoren des Meerschweinchenserums nur im Meerschweinchen, aber nicht bei Ratten und Mäusen genügend komplettiert.

Streptokokkenserum.

Wie die Versuche an Kaninchen zeigten, bilden die Streptokokken im Tierkörper spezifische Schutzstoffe. Marmorek stellte zuerst 1895 durch Einverleibung von Streptokokkenkulturen, die durch Tierpassagen hochvirulent waren, ein Serum her, von dem 0,2 ccm Kaninchen gegen die 10fache tödliche Dosis schützten. Um ein

bereits krankes Tier zu heilen, waren aber größere Mengen notwendig (1—5 ccm), doch trat die kurative Wirkung nur ein, wenn die Seruminspritzung nicht länger als einige Stunden nach der Infektion vorgenommen wurde. Marmorek war von der Ansicht ausgegangen, daß alle Streptokokkenarten, die bei den menschlichen Infektionen beobachtet werden, nur Varietäten einer einzigen Art darstellen, und daß das Serum, welches mittels einer Varietät erzielt wird, auch die anderen Varietäten beeinflussen muß; ferner nahm Marmorek an, daß die Virulenzerhöhung seiner Kultur, die er auf dem Wege von Kaninchenpassagen erhielt, auch gegenüber dem Menschen bestehen bleibt. Demgegenüber zeigten aber Denys, van de Velde und Tavel, daß das Serum eines Tieres, das mittels einer bestimmten Streptokokkenart immunisiert worden ist, meistens nur gegenüber dem homologen Stamm wirkt, und daß heterologe Arten durch dasselbe Serum wenig oder gar nicht beeinflußt werden. Denys immunisierte daher Tiere mit verschiedenen Streptokokkenstämmen und erhielt auf diese Weise ein multipartiales, gegen mehrere Stämme wirksames Serum; dasselbe ergab experimentell und klinisch angeblich bessere Resultate. Tavel verwendet viele Stämme von Streptokokken, die direkt vom Menschen von schweren Infektionen stammen, weil mit den durch Tierpassagen tierpathogen gewordenen Stämmen kein Serum gewonnen werden kann, das gegenüber der Streptokokkeninfektion des Menschen wirksam ist. Das Serum zeigt im Reagenzglas bakterizide und agglutinierende Wirkung; Kaninchen werden durch vorherige Seruminjektion geschützt, durch wiederholte Serumgaben kann die schon ausgebrochene Infektion zum Stillstand gebracht werden. Das Tavelsche Serum wird vom Schweizerischen Impfinstitut und dem Sächsischen Serumwerk in Dosen zu 10 und 20 ccm in den Handel gebracht und wurde bei den verschiedensten akuten und chronischen Streptokokkeninfektionen, wie Puerperalfieber, Erysipel, Scharlachkomplikationen, Phlegmonen, Pyämie, mit teilweise deutlichem Erfolg angewandt. Von dem Serum werden zunächst 2—3 Dosen zu je 10 ccm auf einmal und dann jeden nächsten Tag je eine Dosis injiziert, bis der Zustand sich deutlich gebessert hat; bei subakuten und chronischen Fällen genügt meist alle 2 Tage je 1 Dosis. Mißerfolge des Serums erklären sich nach Tavel dadurch, daß vorgeschrittenere Fälle nicht mehr die nötigen Komplemente für die Ambozeptoren des Serums besitzen.

Marmorek, sowie Aronson vertreten demgegenüber die Ansicht, daß die verschiedenen beim Menschen und bei Tieren gewonnenen Streptokokkenarten identisch sind. Insbesondere geht dies nach Aronson daraus hervor, daß alle möglichen Streptokokkenstämme durch ein hochwertiges Serum agglutiniert werden, auch die Streptokokken der Pferdedruse, des Gelenkrheumatismus und des Scharlachs. Ebenso schützte ein von Pferden mit Streptokokkenkulturen von Scharlachkranken hergestelltes Serum auch gegen zahlreiche andere bei den verschiedensten Krankheiten gefundenen Streptokokkenarten. Auch Simon betrachtete bei dem mit einem Passagestamm gewonnenen (monogenen) Serum Schutzwirkung nur gegen den eigenen Stamm, solange es noch nicht hochwertig ist; es wird aber „multivalent", wenn die Immunisierung hoch getrieben wird und wirkt unter Umständen im Tierversuch auch auf menschenpathogene Streptokokken. Für die Herstellung eines Heilserums hält daher Aronson die Verwendung verschiedener Kulturstämme für weniger wichtig, als eine möglichst hohe Anhäufung von Antikörpern; er verwendet daher zur Immunisierung der Pferde Streptokokkenkulturen, die durch Tierpassagen hochvirulent gemacht wurden, daneben aber auch Streptokokken, die direkt von schweren Affektionen des Menschen ohne Tierpassagen gezüchtet wurden. Die erste Quote des Serums kann im Tierversuch quantitativ bestimmt werden, die zweite dagegen nicht. Neuerdings werden aber auch direkt vom Menschen stammende Kulturen benutzt, die gleichzeitig (auch ohne Tierpassage) für Tiere virulent sind, so daß auch diese Quote im Tierversuch geprüft werden kann. Die Wirksamkeit des Serums wird an Mäusen geprüft, denen absteigende Quantitäten Serum subkutan und 24 Stunden darauf die 10—100 fache sicher tödliche Kulturmenge injiziert wird. Das bis jetzt dargestellte Serum wirkt bereits in einer Menge von 0,0004—0,0005 ccm; da man ein Serum, von dem 0,01 ccm Mäuse vor der 10—100 fachen tödlichen Minimaldosis von virulenten Streptokokken schützt, als einfach normal bezeichnet, so wäre das bis jetzt dargestellte Serum 20—25 fach normal. Das Serum besitzt auch heilende Eigenschaft; bei einer Infektion mit der 10 fachen tödlichen Dosis konnten Tiere noch nach 6 Stunden mit der 20 fachen, nach 24 Stunden (12—20 Stunden vor dem Tode der Kontrolltiere) mit der 100 fachen Immunisierungsdosis gerettet werden. Das Serum wird im Institut für exp. Therapie staatlich geprüft und



von der chemischen Fabrik auf Aktien vorm. Schering in den Handel gebracht in drei Abfüllungen: 10 ccm (200 I.-E.), 20 ccm (400 I.-E.) und 50 ccm (1000 I.-E.); die Einzeldosis beträgt je nach der Schwere des Falles 400—1000 I.-E. Da nach neueren Untersuchungen beim Scharlach die Streptokokken im Krankheitsbilde eine wichtige Rolle spielen, so wurde das Streptokokkenserum bei Scharlachkranken verwandt; Baginsky beobachtete bei dem Aronsonschen Serum ermutigende Resultate. Ferner wurde das Serum bei Puerperalsepsis im Beginn der Erkrankung, wenn der Prozeß noch auf das Endometrium beschränkt ist, und bei Anwendung von großen Dosen (mindestens 100 ccm) mit Erfolg angewendet, außerdem bei Erysipel, Streptokokkeninfektion bei Lungentuberkulose u. a.

Ganz ähnlich wurde von Ruppel ein Serum gewonnen durch Immunisierung von Pferden mit Mischungen avirulenter Originalstämme vom Menschen und virulenter Passagestämme zugleich. Dieses Serum enthält zweierlei Quoten, von denen die eine den avirulenten, die andere den tierpathogenen Stämmen entspricht; diese kann durch das Tierexperiment ermittelt werden. Neuerdings wird von F. Meyer und Ruppel in den Höchster Farbwerken ein Serum hergestellt durch Vorbehandlung von Pferden mit a priori hochvirulenten menschlichen Originalstämmen, die von möglichst verschiedenen Streptokokkeninfektionen des Menschen gewonnen sind, und deren Virulenz durch Züchtung auf defibriniertem Menschenblut unter Vermeidung jedes anderen künstlichen Nährbodens und ohne Tierpassage dauernd sich unverändert hält. Dieses Serum enthält also neben der den Passagekulturen entsprechenden Quote auch Schutzstoffe, deren Menge gegen die virulenten menschlichen Originalstämme durch das Tierexperiment genau bewertet werden kann. Das Höchster Serum enthält 20—40 I.-E. in 1 ccm, d. h. $^1/_{2000}$—$^1/_{4000}$ ccm ist imstande, eine Maus vor der Infektion mit der 10—100fachen tödlichen Dosis virulenter Kulturen zu schützen. Die Menge des einzuspritzenden Serums richtet sich nach der Schwere des Falles und nach dem Alter des Patienten; das „Antistreptokokkenserum Höchst“ wird in drei Füllungen abgegeben: zu 10 ccm = Schutzdosis, zu 25 ccm = einfache Heildosis und zu 50 ccm = doppelte Heildosis. Meist genügt die Einspritzung (subkutan) der einfachen Heildosis, in sehr schweren Fällen die doppelte Heildosis. Die Indikationen sind dieselben wie bei den anderen Streptokokkenseris; bis jetzt sind

besonders bei beginnender Sepsis günstige Erfolge beobachtet worden; vor der Anwendung des Serums bei Endokarditis, Perikarditis und Pleuritis ist zu warnen.

Nachdem bei Scharlach und Gelenkrheumatismus die Streptokokken eine wichtige Rolle spielen, wurden alle diese Streptokokkensera auch bei diesen Krankheiten teilweise mit Erfolg angewendet. Außerdem wurden aber auch spezifische Sera hergestellt. Bei dem Scharlachserum von Moser wird ein Gemenge von verschiedenen Original-Streptokokkenkulturen zur Immunisierung verwendet, die durch direkte Züchtung aus dem Blute von Scharlachkranken erhalten werden; es handelt sich um ein multipartiales Serum, jede Virulenzsteigerung der Kulturen durch Tierpassagen wurde unterlassen, um die dadurch bedingten biologischen Veränderungen hintanzuhalten. Mit dem Moserschen Scharlachstreptokokkenserum wurde bei scharlachkranken Kindern von einigen Seiten ein günstiger Einfluß auf den Verlauf beobachtet, allerdings in sehr großen Dosen (100—150 ccm), doch sind die Resultate sehr unsicher.

Von Menzer wurde ein Serum durch Vorbehandlung von Pferden mit möglichst vielen Stämmen Streptokokken hergestellt, die direkt aus dem Menschen von den verschiedensten Krankheitsformen isoliert sind; auch Menzer vermeidet absichtlich Tierpassagen und benutzt aus den Originalkulturen hergestellte Massenkulturen. Das von der Firma Merck in den Handel gebrachte Serum wird bei akutem und namentlich bei chronischem Gelenkrheumatismus, sowie bei den verschiedensten Streptokokkeninfektionen in Dosen von 10—30 ccm verwendet. Das Serum wird vor Abgabe am Krankenbett geprüft.

Demnach kommen drei verschiedene Arten von Streptokokkenserum zur Verwendung, die aber alle mit verschiedenen Stämmen gewonnen werden, also multipartial sind:

1. mit möglichst vielen, direkt vom Menschen stammenden Originalstämmen ohne Tierpassage, nach Tavel, Moser und Menzer (kann am Tier nicht geprüft werden),

2. mit tiervirulenten Passagestämmen, nach Marmorek,

3. sowohl mit tiervirulenten Passagestämmen als mit virulenten, vom Menschen stammenden Originalstämmen, nach Aronson, Meyer-Ruppel.

Eine Entscheidung, welche dieser Methoden das therapeutisch wirksamste Serum liefert, ist nur nach längerer und möglichst viel-

seitiger Beobachtung am Krankenbett möglich. Nach den seitherigen Erfahrungen ist die Anwendung des Serums bei akuten wie bei chronischen Streptokokkeninfektionen zu empfehlen, wenn auch die Ansichten über den wirklichen Erfolg noch geteilt sind und dieser vielfach bestritten wird.

Die Wirkung des Streptokokkenserums im Tierversuch beruht auf seinem Gehalt an Immunkörpern, über die aber nichts Sicheres bekannt ist, hauptsächlich handelt es sich um bakteriotrope Substanzen, welche die Phagozytose erleichtern. Bei akuten Streptokokkeninfektionen muß das Serum frühzeitig und in größeren Dosen angewendet werden, dagegen ist es kontraindiziert bei verschleppten Streptokokkeninfektionen und auch bei Endokarditis, Perikarditis, Pleuritis u. a. Bei chronischen Infektionen muß die Serumbehandlung eine intermittierende und von kleinen Dosen aufsteigende sein. Die prophylaktische Anwendung kommt in Betracht bei operativen, geburtshilflichen und chirurgischen Eingriffen, welche erfahrungsgemäß leicht zu Streptokokkeninfektionen führen, ferner bei Fieber während der Geburt. Auch die kombinierte Immunisierung mit Serum und Streptokokkenkultur wurde von verschiedenen Seiten empfohlen, besonders für die Behandlung von chronischen Infektionen.

Pneumokokkenserum.

Schon A. Fraenkel hatte die Beobachtung gemacht, daß Kaninchen, welche eine schwache Dosis einer Pneumokokkenkultur überstanden hatten, gegen eine tödliche Dosis immun wurden. Eingehende Versuche einer Serumtherapie gegen Pneumokokkeninfektion wurden von G. und F. Klemperer 1891 gemacht; durch Immunisierung von Kaninchen gegen Pneumokokken erhielten sie ein Serum, welches Tiere selbst 24 Stunden nach der Infektion zu einer Zeit, in der bereits Pneumokokken im Blute kreisten, noch heilte. Beim Menschen bewirkte dieses Serum in Mengen von 4—6 ccm Temperaturabfall; bei 2 Kranken kam es zu rascher Heilung. Emmerich und Fawitzky stellten ein Serum her, das 5 Stunden nach der Infektion Mäuse vor dem Tode rettete. Ähnliche Resultate hatten Foà und Carbone. Mennes gewann von Pferden ein Serum, das Kaninchen 4 Stunden nach der Infektion vor dem Tode rettete. Eingehender hat sich dann Pane mit der Herstellung eines Pneumokokkenserums beschäftigt; am stärksten erwies sich ein von Eseln gewonnenes Serum,

von dem 0,75 ccm genügten, um bei intravenöser Einverleibung Kaninchen vor einer 20 fachen tödlichen Dosis zu retten.

Bei dem von Roemer hergestellten und von Merck in den Handel gebrachten Serum werden verschiedenartige Tiere (Pferde, Rinder und Schafe) immunisiert mit zahlreichen direkt vom Menschen gezüchteten Pneumokokken, um ein Serum mit möglichst verschiedenen Ambozeptoren zu bekommen und dadurch den im Blut kreisenden Komplementen Gelegenheit zur Komplettierung zu bieten, es handelt sich also um ein polyvalentes und multipartiales Serum. Zur Herstellung des Serums werden hochvirulente Pneumokokkenstämme verwendet; das Serum wird vor der Abgabe auf seinen Wirkungswert im Tierversuch geprüft. Das Serum wird besonders bei dem Ulcus corneae serpens verwendet, das in den meisten Fällen durch den Fraenkel-Weichselbaumschen Pneumokokkus hervorgerufen wird. Bei Tieren konnte die durch Pneumokokken künstlich hervorgerufene Hornhauterkrankung noch 10 Stunden nach der Infektion zum Stehen gebracht werden. Auch beim Menschen mit Ulcus corneae hat das Serum nach Roemer deutlichen Erfolg erzielt; durch Einspritzen von genügenden Serummengen wurden beginnende Geschwüre ohne jede lokale Behandlung aufgehalten und von den fortgeschrittenen etwa 80% der Fälle, ohne daß es zur Kauterisation kam, der Heilung entgegengeführt. Wichtiger aber ist die prophylaktische Injektion des Serums, eventuell kombiniert mit abgetöteten Pneumokokkenkulturen, durch welche die Entwicklung eines Ulcus serpens nach oberflächlichen Verletzungen der Hornhaut verhindert wird. Bei Pneumonie wird das Serum in Dosen von 200—400 ccm angewendet; auffallend ist die nach der Injektion eintretende starke Hyperleukozytose, doch läßt sich bei dem wechselnden Verlauf der Pneumonie nur schwer ein sicheres Urteil über die Wirksamkeit abgeben; jedenfalls hat sich aber das Serum als unschädlich erwiesen. Die Art der Wirkung des Pneumokokkenserums ist noch nicht sicher festgestellt, wahrscheinlich wirkt es antiinfektiös und bakteriotrop. Ein Pneumokokkenserum nach Neufeld-Haendel wird von dem Sächsischen Serumwerk in den Handel gebracht.

Wie Heim zeigte, sind bei den gegen Pneumokokken immunisierten Tieren verschiedene und ausgedehnte Zellgebiete des Körpers reich an Schutzstoffen, besonders die Muskulatur. Diese Stoffe scheinen ziemlich eng mit dem Zelleiweiß verbunden zu sein; man muß daher,

um sie zu erschließen und in Freiheit zu setzen, das Fleisch und die Organe zuerst zerkleinern und dann einem Fermentationsprozeß mit anaëroben Bakterien aussetzen. Die so gewonnenen Extrakte hatten bei Pneumokokkeninfektion im Tierversuch starke Wirkung, so daß man mit geringeren Mengen denselben Schutz erzielen kann wie mit dem Blutserum; die Zukunft wird lehren, ob die Serotherapie durch diese „Zytotherapie" ergänzt und vervollkommnet werden kann.

Staphylokokkenserum.

Von verschiedener Seite wurden Immunisierungsversuche mit Staphylokekken gemacht; so wurde von Viquerat durch Vorbehandlung von Tieren mit Staphylokokkenkulturen ein Serum hergestellt, das beim Menschen eine Einwirkung auf die Staphylokokkeninfektionen, besonders auf die Entzündungserscheinungen und die Lymphangitis haben sollte; doch sind die mitgeteilten Fälle keineswegs beweisend. Petersen zeigte dann, daß das Blut vom Menschen nach dem Überstehen einer Staphylokokkeninfektion, sowie von Versuchstieren nach wiederholten Injektionen von Staphylokokkenkulturen Kaninchen gegen hochvirulente Staphylokokken schützte; allerdings handelte es sich dabei um keine besonders hohen Werte. Für die Herstellung eines Staphylokokkenserums benutzte P. abgetötete oder lebende Staphylokokkenkulturen. Die Versuchstiere (Kaninchen und Ziegen) wurden im letzteren Falle mit anfangs abgeschwächten und dann vollvirulenten Kulturen immunisiert. Doch ließ sich die Immunität nicht besonders hoch treiben, da die am stärksten immunisierten Tiere nicht mehr als die 2 fache tödliche Dosis vollvirulenter Kultur ertrugen. Dementsprechend war auch die Produktion der Schutzstoffe keine besonders reichliche; über ein gewisses Maß hinaus konnte auch durch monatelang fortgesetzte Behandlung die Schutzkraft des Blutserums nicht mehr wesentlich gesteigert werden. Mit einem so gewonnenen Ziegenserum wurden Mäuse gegen eine sonst sicher tödliche Dosis vollvirulenter Staphylokokkenkultur geschützt, und es gelang auch noch die Tiere zu retten, wenn das Serum 6—12 Stunden nach der Infektion eingespritzt wurde. Allerdings konnte auch mit noch so großen Serumdosen nicht gegen mehr als die 2 fache tödliche Dosis geschützt werden. Proescher stellte durch Vorbehandlung von größeren Tieren mit lebenden virulenten Staphylokokken ein Serum her, welches

Kaninchen gegen lebende pathogene Staphylokokken schützt und beträchtliche agglutinierende Wirkung hat. Doch sind die bis jetzt vorhandenen Staphylokokkensera zur Verwendung beim Menschen noch nicht geeignet. Wright behandelt chronische Staphylokokkeninfektionen mit abgetöteten Staphylokokkenkulturen (S. 118).

Kolle und Otto erhielten durch monatelange Vorbehandlung von Kaninchen mit abgetöteten Staphylokokken ein hochwertiges Serum, das die Staphylokokken in starken Verdünnungen (bis zu 1 : 1200) agglutinierte. Ein mit menschenpathogenen Staphylokokken hergestelltes Serum agglutinierte nur diese, dagegen nicht aus der Luft isolierte saprophytische Kokken; ein solches Serum kann also zur Differenzierung der echten menschenpathogenen Traubenkokken und der saprophytischen benutzt werden. Solche hochwirksame Sera haben, auch wenn sie im Tierversuch deutlichen Schutzwert zeigen, in vitro nur geringe bakterizide Eigenschaften, auch nicht, wenn das Immunserum durch aktives Normalserum komplettiert wurde (M. Neisser), wahrscheinlich beruht die Wirkung auf dem Opsoningehalt, da ein großer Teil der Kokken bei den mit Serum immunisierten Tieren phagozytiert wird.

In alten Staphylokokkenkulturen und daraus gewonnenen Filtraten finden sich verschiedene Gifte, so das Staphylohämolysin und das Leukozidin, welches einen zerstörenden Einfluß auf die weißen Blutkörperchen ausübt. Gegen diese Gifte lassen sich wirksame Schutzstoffe, das Antistaphylohämolysin und das Antileukozidin, herstellen, welche die Wirkung dieser Gifte aufheben. Doch sind Kaninchen, bei denen sich Antileukozidin gebildet hat, damit weder gegen die lebenden Staphylokokken, noch gegen das Hämolysin immun. Im Blut von Kranken mit chronischen Staphylokokkeninfektionen findet sich Antihämolysin, ein solches Blut hemmt die hämolytische Wirkung von älteren Staphylokokkenkulturen auf Kaninchenblutkörperchen.

Meningokokkenserum.

Die Herstellung eines wirksamen Serums gegen die Erreger der Genickstarre, die Meningokokken und noch mehr eine Wertbestimmung eines solchen Serums ist deshalb sehr schwierig, weil diese Kokken für Versuchstiere wenig pathogen sind; doch gelingt es unter Umständen eine solche Pathogenität für Mäuse zu erreichen, daß eine

Prüfung der Wirksamkeit im Tierversuch möglich ist. Das Serum der Firma Merck nach Jochmann wird durch Immunisieren von Pferden mit einer möglichst großen Anzahl verschiedener, aus Lumbalflüssigkeit frisch gezüchteter Stämme gewonnen; dieses polyvalente und multipartiale Serum hat hohen Agglutinationswert; die prophylaktische Injektion von 0,5 ccm schützt Mäuse vor der gleichzeitigen oder tags darauf folgenden intraperitonealen Einverleibung der 4 bis 6 fachen Kokkendosis. Auch bei der Behandlung des Menschen wurde, abgesehen von den vorgeschrittenen Fällen im Stadium hydrocephalicum, vielfach eine günstige Beeinflussung beobachtet; die Mortalität der Behandelten betrug 27 %, der nicht Behandelten 53 %. Die Injektion erfolgt womöglich intralumbal mit größeren Dosen (20—30 ccm) nach vorherigem Ablassen von 20—50 ccm Lumbalflüssigkeit.

Das von Ruppel in den Höchster Farbwerken hergestellte Serum wird gewonnen durch Immunisierung von Pferden mit hochvirulenten, in flüssigen Medien gezüchteten Kulturen; die Wertbestimmung erfolgt an Mäusen; 0,01 ccm schützt Mäuse gegen die 100 fache tödliche Menge, 2,5 ccm hat bei infizierten Meerschweinchen und 5 ccm bei Kaninchen heilende Wirkung. Das Serum agglutiniert alle echten Meningokokken bei 1:1000—1:2000, doch kann daraus ein Schluß für die Beurteilung des Serums als Heilmittel nicht gezogen werden. Das Serum wird in flüssiger und fester Form in den Handel gebracht.

Das von v. Wassermann im Institut für Infektionskrankheiten, sowie das nach Kolle vom Schweizer Seruminstitut und dem Sächsischen Serumwerk hergestellte Serum stammt von Pferden, die mit einer Anzahl von verschiedenen Stämmen und mit Bakterienextrakten immunisiert sind; es ist also ein multipartiales Serum. Die Wertbestimmung erfolgt mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion, als Antigen können sowohl die formerhaltenen Meningokokken, als auch Extrakte (Autolysate) aus denselben benutzt werden. Der Titer des abgegebenen Serums nach dieser Methode muß mindestens 1 mg betragen. Die Hauptwirkung des Serums beruht nach v. Wassermann auf seiner bakteriotropen Wirkung, in der Steigerung der Phagozytierbarkeit der Meningokokken, die aber schwer quantitativ festzustellen ist, da die Meningokokken auch bei normalem Serum oder ohne Serumzusatz leicht phagozytiert werden. Neufeld hält dagegen eine exakte Wertbestimmung des Meningokokkenserums mittels Bestimmung des bakteriotropen Titers für durchführbar. Daneben sind in dem

Serum auch antiendotoxische Eigenschaften vorhanden. Nach den seitherigen Erfahrungen besitzen alle Meningokokkensera eine gewisse Wirkung bei frühzeitiger intralumbaler Injektion. Nach einer Statistik von Flexner betrug die Sterblichkeit bei 712 Behandelten 31,4 %, bei den in den ersten 3 Tagen Behandelten 25,3 %, bei den zwischen dem 4. und 7. Tage Injizierten 27,8 % und bei den nach dem 7. Tage Behandelten 42,1 %. Wenn die Krankheit in das subakute oder chronische Stadium eingetreten ist, hat die Behandlung keine Aussicht mehr auf Erfolg. Die jedesmalige Dosis soll bei Kindern der ersten beiden Lebensjahre nicht unter 5, bei älteren Kindern und Erwachsenen nicht unter 10 ccm, womöglich 30—40 ccm betragen; dabei ist vorher etwas mehr Lumbalflüssigkeit abzulassen, als die Menge des nachher zu injizierenden Serums beträgt. Die Einspritzungen müssen, auch bei eintretender Besserung, mehrere Tage lang fortgesetzt werden, da die an die einzelne Injektion sich anschließende Besserung oft nur vorübergehend ist, jedoch ist bei der intralumbalen Injektion nach großem Intervall Vorsicht geboten, wegen eines dadurch auslösbaren anaphylaktischen Anfalls. Nach R. Kraus und Doerr lassen sich aus den Meningokokkenkulturen giftige Extrakte gewinnen und damit ein Antitoxin herstellen, so daß vielleicht auch ein für die Praxis brauchbares antitoxisches Serum hergestellt werden kann.

Febris recurrens.

Die spezifisch bakterizide Wirkung des Blutes bzw. des Blutserums von Rekurrenskranken stellte Gabritschewsky in der Weise fest, daß er von dem frisch entnommenen Blute eines Fiebernden, welches reichliche Mengen lebender und beweglicher Spirillen enthält, ein kleines Tröpfchen auf einen Objektträger brachte und mit einem gleich großen Tropfen des zu untersuchenden Serums sorgfältig vermischte; zur Kontrolle wurde normales Serum verwendet. Während bei der Anwendung des letzteren die Spirillen viele Tage lang ihre gewöhnliche Form und volle Beweglichkeit bewahrten, tötete das Blutserum eines Menschen, der eben einen Fieberanfall überstanden hatte, die Spirillen nach kurzer Zeit, bei 37° schon innerhalb $^1/_2$—1 Stunde, ab oder veränderte dieselben wenigstens in sehr charakteristischer Weise; sie wurden unter dem Einfluß des spirilloziden Serums unbeweglich, quollen auf und nahmen eine eigen-

tümliche körnige Beschaffenheit an. Weitere Untersuchungen mit dem Blutserum in verschiedenen Stadien der Erkrankung zeigten, daß die spirilloziden Eigenschaften erst gegen das Ende des einzelnen Fieberanfalles zur Entwicklung gelangen, mit dem kritischen Temperaturabfall ihren Höhepunkt und zwar gleichfalls in kritischer Weise erreichen und nun ganz allmählich wieder verloren gehen. Mit jedem neuen Fieberanfall wird aber die Wirkung des Blutes immer dauerhafter und Personen, welche die Rekurrens durchgemacht haben, behalten monatelang spirillozide Stoffe im Blute und sind demgemäß für eine neue Infektion nicht mehr empfänglich. Nach Levaditi wird das Verschwinden der zirkulierenden Spirillen nicht durch Lysine verursacht, denn diese Antikörper erscheinen erst etwa 48 Stunden nach der ersten Krisis, sondern durch Phagozyten. Die Spirillen bleiben während der Krisis lebend und beweglich. Der Rückfall ist dadurch zu erklären, daß eine gewisse Zahl von lebenden Parasiten aus der Krisis unbeschädigt hervorgehen; diese sind gegen die Antikörper immun geworden (S. 61). Nach Manteufel bedingen nicht die Phagozyten, sondern hauptsächlich die parasitiziden Stoffe, die wie die bakteriziden aus Ambozeptoren und Komplementen bestehen, die Immunität. Während eines Anfalls solche parasitizide Sera zu verwenden, ist nicht ratsam, da dadurch aus den Spirochäten akut wirkende Gifte frei werden.

Gabritschewsky stellte bei Pferden ein Immunserum in der Weise her, daß den Tieren spirillenhaltiges Blut injiziert wurde; das so gewonnene Serum zeigte spirillozide Eigenschaften. Versuche mit diesem Serum von Gabritschewsky und Loewenthal beim Menschen ergaben günstige Resultate; von 84 behandelten Kranken blieben 39 (47 %) ohne Rückfall, 31 (37,3 %) bekamen einen und 11 (13,1 %) zwei Rückfälle, während von 140 Nichtbehandelten 18 (12,8 %) einen, 46 (32,9 %) zwei und 65 (46,5 %) drei Rückfälle bekamen. Das Serum scheint also von einem gewissen Erfolg zu sein, doch bedarf es noch der weiteren methodischen Prüfung und Vervollkommnung. Auch bei anderen Spirillosen (Spir. gallinarum, Spir. Duttoni) ist eine Serumtherapie möglich, da das Serum geheilter Tiere starke abtötende Wirkung hat, doch scheint hier die Behandlung mit chemischen Mitteln, insbesondere mit Atoxyl und dem Dioxydiamidoarsenobenzol nach Ehrlich-Hata wirksamer zu sein.

Rinderpest.

Kolle und Turner gewannen, wie früher (S. 154) erwähnt, bei Rindern durch Injektion allmählich steigender Dosen von virulentem Rinderpestblut (bis zu 4 Liter) ein hochwirksames Serum, welches, gleichzeitig mit Rinderpestblut injiziert, einen lange dauernden Impfschutz verleiht (Simultanmethode). Dieses Serum hat auch deutliche Heilwirkung, wenn es in Dosen von 40—50 ccm injiziert wird; von 3318 mit Serum behandelten Tieren starben 455 = 13,9 %, während sonst die Mortalität bei Rinderpest 85 %, meist 90—95 % beträgt. Eine große Anzahl dieser Tiere war bereits vor der Injektion sichtlich krank. Auch hierbei zeigte sich, daß der Erfolg der Serumbehandlung steigt und fällt, je nachdem dieselbe früh oder spät nach dem Anfang der Krankheit begonnen wird; die Heilung kann nur dann mit einiger Sicherheit erwartet werden, wenn das Serum innerhalb der ersten drei Tage nach Beginn des Fiebers den kranken Tieren injiziert wird. Die Wirkung des Serums ist eine antiinfektiöse, sicher keine antitoxische; die Rinderpest stellt somit ein bemerkenswertes Beispiel dar, daß auch mit einem antiinfektiösen Serum unter Umständen ähnliche Heilerfolge zu erzielen sind wie mit antitoxischen Serumarten.

Serum gegen Syphilis, Lepra, Krebs, Morbus Basedowii. Deutschmann Serum. Antifermentserum.

Vollständig wirkungslos sind einige andere, von verschiedenen Seiten empfohlene Sera, wie das Syphilisserum (Tommasoli, Héricourt und Richet), das Krebsserum (Doyen u. a.) und das Lepraserum (Carrasquilla) u. a. Wenn bei diesen Serumarten anscheinend günstige Erfolge von manchen Seiten beobachtet wurden, so handelt es sich dabei sicher nicht um eine spezifische Wirkung, sondern um eine solche des normalen Serums. Dieses scheint nämlich in gewissen Fällen, in großen Dosen injiziert, eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsprozesses zu bewirken. So übten bei der Nachprüfung des Marmorekschen Streptokokkenserums durch Petruschky wiederholte Dosen normalen Pferdeserums (50—100 ccm pro die) anscheinend einen mildernden Einfluß auf menschliche Streptokokkeninfektionen aus; ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Diphtherie und Tuberkulose gemacht. Diese Beeinflussung des Krankheitsverlaufes beim Menschen durch normales Pferdeserum

beruht vielleicht darauf, daß durch die Seruminfektion dem menschlichen Organismus Hämolysine in kleinen Mengen einverleibt werden, welche eine stimulierende Wirkung auf die blutbereitenden Organe ausüben und so eine Besserung des Krankheitszustandes erzielen. Nach Metschnikoff läßt sich die Wirkung des Lepraserums von Carrasquilla auch dadurch erklären. Von Deutschmann wird ein Serum durch Verfütterung von Hefe an Tiere gewonnen; es sollen dabei Stoffe in das Serum übergehen, die die Zellen des Körpers im Kampf gegen die Infektionserreger unterstützen; es stellt also kein spezifisches Serum, sondern nur ein Hilfsmittel für den erkrankten Organismus dar, das daher bei den verschiedensten Erkrankungen, hauptsächlich Infektionskrankheiten, ferner akuten und chronischen Entzündungsvorgängen im Auge, angewendet werden kann. Nach Neisser und Guerrini verstärkt das Serum die Phagozytose, z. B. von Staphylokokken, obwohl es die Staphylokokken nicht opsoniert; das Serum wird daher zu den Leukostimulantien gerechnet. Das Serum wird von der Fabrik Ruete-Enoch hergestellt.

Zur Behandlung des Morbus Basedowii wird nach Moebius ein Serum von Hammeln verwendet, denen man etwa 6 Wochen vor dem ersten Aderlaß die Schilddrüse exstirpiert hat (Antithyreoidin-Moebius). Der von Moebius angeregten Verwendung des Serums gegen Morbus Basedowii ging die Erwägung voraus, daß die Basedowsche Krankheit auf einer Vergiftung durch Stoffe beruhe, die infolge vermehrter Sekretion der Schilddrüse im Übermaß entstehen und die gebunden werden können durch Schutzstoffe, welche der der Schilddrüse beraubte Tierkörper zu bilden vermag. Auch Burghard und Blumenthal erzielten durch subkutane Einspritzung eines aus dem Blute entkropfter Hunde gewonnenen Serums und durch interne Darreichung eines mittels Alkoholfällung gewonnenen Blutpulvers günstige Resultate. Das von der Firma Merck hergestellte Antithyreoidin wird intern, jeden zweiten Tag 5 g in einem Eßlöffel voll Wein, dargereicht; neuerdings wird es auch in Tablettenform hergestellt. Von vielen Seiten wurde eine günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes beobachtet, Abnahme des Halsumfanges, Rückgang der Puls- und Atmungsfrequenz, Verkleinerung des Exophthalmus und Verminderung der Schweißsekretion, ferner wird das Allgemeinbefinden gehoben. Die Behandlung wurde in allen Fällen gut vertragen und rief keine Nebenwirkungen hervor.

Endlich sind noch die Versuche von **Weisbecker**, **Huber** u. a. zu erwähnen, welche bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten (Masern, Scharlach, Typhus, Pneumonie und Diphtherie) Heilversuche mit **menschlichem Rekonvaleszentenserum** ausführten. Das Blut wurde kurz nach der völligen dauernden Entfieberung den Rekonvaleszenten entnommen und das daraus gewonnene Serum in Mengen von 10 ccm den Kranken injiziert. Wiederholt wurde angeblich eine günstige Beeinflussung des Verlaufes der Krankheit beobachtet, doch ist die Zahl der Behandelten für eine Beurteilung des Wertes dieser Methode noch viel zu gering; wie **Kretz** mit Recht hervorhebt, fehlt ihr jede theoretische Begründung, da wir zur Herstellung von wirksamen Serumarten wiederholte, sich steigernde Gift- und Bakterienmengen einführen, eine solche künstliche Steigerung der Immunität fehlt aber selbstverständlich in allen Fällen der spontanen Abheilung natürlicher Infektionen. Außerdem wird die Anwendung in der Praxis erschwert oder fast unmöglich gemacht durch die Schwierigkeit der Beschaffung des Serums in den nötigen Mengen.

Neuerdings wurde eine **Antifermentserumbehandlung** gegen das proteolytische Ferment der Leukozyten (**Müller** und **Jochmann**) bei eitrigen Prozessen versucht (S. 30). Das Antiferment dieses Leukozytenferments findet sich im normalen Blut, sowie in Transsudaten und Exsudaten, ein Zusatz von Blutserum zum Eiter kann dessen eiweißverdauende Wirkung völlig aufheben. Bei der Antifermentserumbehandlung wird eine genügende Menge antifermentreichen Blutes oder steriler Hydrozeleflüssigkeit in die Abszeßhöhle gebracht, die Folge ist ein Aufhören der weiteren eitrigen Gewebseinschmelzung. Zur Beschaffung des Antifermentserums kommt das menschliche Blut des Patienten selbst oder einer anderen Person, durch Aderlaß gewonnen, in Betracht, weiterhin Exsudate und Transsudate. Der Antifermentgehalt ist um so höher, je größer der Eiweißgehalt der Flüssigkeit ist. Nach **Kolaczek** kann man auch tierisches Blutserum, namentlich von Rindern und Hammeln, verwenden, das aber einen geringeren Antifermentgehalt hat als das menschliche und deshalb durch Eindampfen im Vakuum bei 20—30° auf eine höhere Konzentration gebracht werden muß. Außerdem wurde versucht, durch aktive Immunisierung von Tieren mit Trypsin eine vermehrte Antitrypsinbildung anzuregen, da das Trypsin auch als Antigen für das Antileukozytenferment wirkt und eine Verwendung des Leukozytenferments

des menschlichen Eiters nicht ganz unbedenklich ist. Nach E. Müller werden Pferde mit Pankreastrypsin immunisiert; das so gewonnene Serum, dessen Antifermentgehalt dem des normalen menschlichen Blutserums, das in einwandsfreier Form nur sehr beschränkten Kreisen zugänglich ist, mindestens gleichkommen soll, wird von der Firma Merck als „Leukofermantin" in den Handel gebracht. Vor der Abgabe wird es auf seine Wirksamkeit, sowie auf Sterilität und im Tierversuch auf Unschädlichkeit geprüft. Der Antifermentgehalt eines Serums wird gegenüber einer Trypsinlösung geprüft; je nach dem Gehalt wird die verdauende Wirkung des Trypsins aufgehoben. Über die praktischen Erfolge der Behandlung läßt sich noch kein endgültiges Urteil abgeben, wiederholt wurde eine günstige Wirkung bei der Furunkeltherapie, Phlegmone u. a. erzielt, insbesondere wird die Proteolyse gehemmt. Schädliche Wirkungen wurden bis jetzt nicht festgestellt.

Chemotherapie.

Bei der Serumtherapie wurden spezifische Antikörper verwendet, die eine schädigende Wirkung nur gegen die Bakterien und deren giftige Produkte besitzen, auf den Organismus selbst aber keinen schädigenden Einfluß ausüben. Bei der von Ehrlich experimentell ausgearbeiteten Chemotherapie handelt es sich dagegen um Gifte, welche in den Dosen, die therapeutisch Nutzen schaffen, auch Schädigungen des Körpers selbst auslösen können. Die Chemotherapie wurde bis jetzt besonders bei solchen Erkrankungen versucht, die durch Protozoen (Malariaplasmodien, Trypanosomen, Piroplasmen, Spirochäten) hervorgerufen sind; der Heilprozeß kommt bei diesen Krankheiten dadurch zustande, daß die Parasiten chemisch abzutöten versucht werden. Die Parasiten können nach Ehrlich nur von solchen Stoffen abgetötet werden, zu denen sie durch Verankerung hingezogen werden; solche Stoffe heißen parasitotrop. Nun sind alle Substanzen, die zur Abtötung der Parasiten dienen, auch Gifte, d. h. sie haben Verwandtschaft zu lebenswichtigen Organen, sie sind also gleichzeitig auch organotrop. Nur solche Substanzen können praktisch als Heilstoffe Verwendung finden, welche Gruppen besitzen oder im Organismus so umgewandelt werden, daß sie an die Parasiten mit höherer Avidität als an die Körperzelle herangehen. Bei Trypanosomenstudien wurde eine große Reihe von Stoffen ge-

funden, die Heilwirkung bei trypanosomeninfizierten Tieren auslösen, doch kommt nur eine sehr beschränkte Zahl wirkungsvoller chemischer Gruppen in Betracht: 1. die Arsenikalien: arsenige Säure, Atoxyl, Arsenophenylglyzin, Dioxydiamidoarsenobenzol (Nr. 606), 2. bestimmte Azofarbstoffe: Trypanrot, Trypanblau, 3. bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe: Parafuchsin, Methylviolett u. a. Gegen alle diese drei Klassen ist es gelungen, spezifisch gefestigte Trypanosomenrassen zu erzielen, in der Weise, daß ein gegen Fuchsin gefestigter Stamm auch fest gegen die verwandten basischen Farbstoffe ist, dagegen nicht fest gegen die Wirkung der Azofarbstoffe und gegen Arsen. Man muß nach Ehrlich in den Protoplasmen der Trypanosomen bestimmte Gruppierungen, Rezeptoren, Chemorezeptoren, annehmen, die für eine bestimmte Gruppe besondere Verwandtschaft besitzen und imstande sind, solche an die Zelle zu verankern.

Bei den experimentellen Versuchen ergaben sich folgende Möglichkeiten: 1. Die geprüfte Substanz bewirkt in vitro keine Abtötung und hat auch keine Heilwirkung; es fehlen spezifische Chemozeptoren in den Trypanosomen. 2. Die Wirkung der Substanz im Reagenzglase ist eine sehr starke, im Heilversuch dagegen versagt sie vollkommen. 3. Die Substanz ist im Reagenzglase ganz unwirksam, übt dagegen im Tierkörper eine starke heilende Wirkung aus. Hierbei liegen zwei Möglichkeiten vor: entweder wird die im Glas unwirksame Substanz im Körper zu einer wirksamen Verbindung reduziert, oder aber die Substanz wirkt auf die Fortpflanzung der Parasiten schädlich ein; bei Parasiten, die eine so kurze Lebensdauer haben, ist aber eine Aufhebung der Vermehrung identisch mit einer vollkommenen Desinfektion, d. h. einer Befreiung des Körpers von sämtlichen Parasiten. Für eine derartige Hemmung der Vermehrung sind weit kleinere Mengen von Chemikalien notwendig, als für eine Abtötung aller Parasiten. Das Ideal ist die Therapia sterilisans magna, die Abtötung der Krankheitserreger im Organismus durch eine einmalige große Dosis des Mittels.

Von den überaus zahlreichen Präparaten haben sich bis jetzt nur wenige im Tierversuch und auch beim Menschen bewährt, am besten die Arsenpräparate, das Atoxyl, das Arsazetin, das Arsenophenylglyzin und besonders das von Ehrlich und Hata geprüfte Dioxydiamidoarsenobenzol (Nr. 606), das von den Höchster Farbwerken unter dem Namen Salvarsan in den Handel gebracht wird.

Das Atoxyl hat, wie Uhlenhuth zeigte, bei der Hühnerspirillose und anderen Spirochätenkrankheiten eine hervorragende schützende und heilende Wirkung; die Parasiten verschwinden nach 8—12 Stunden aus der Blutbahn; auch bei Syphilis wurde im Tierexperiment eine starke Heilwirkung festgestellt, noch günstiger wirkte atoxylsaures Quecksilber. Mit dem Präparat 606 (Salvarsan) wurde von Ehrlich und Hata im Tierversuch bei Spirillenerkrankungen, namentlich bei Hühnerspirillose und bei Rekurrens, durch eine einmalige Injektion vollständige und dauernde Heilung erzielt; die Spirillen verschwinden in kurzer Zeit aus dem Tierkörper. Das Arsenobenzol übt ferner eine deutliche Einwirkung aus auf die Spirochäten und die Syphilisprodukte selbst. Spirochäten verschwinden nicht bloß bei Tiersyphilis, sondern auch bei Menschensyphilis in sehr vielen Fällen schon nach 24 bis 48 Stunden aus Primäraffekten und Kondylomen, in denen sie vor Darreichung reichlichst vorhanden waren. Besonders wichtig für die praktische Verwertung des Präparates ist es, daß beim Tier die die Parasiten mit einem Schlage vernichtende Dosis weit kleiner als die Dosis tolerata ist.

Nach den seitherigen Erfahrungen, die sich schon vor der Ausgabe des Mittels auf mehr als zwanzigtausend Kranke erstreckten, besitzt das Mittel bei Syphilis eine ganz auffallende Heilwirkung, die dem Quecksilber und Jod an Schnelligkeit und Intensität der Wirkung weit überlegen ist. Syphilitische Krankeitserscheinungen der verschiedensten Art heilten nach subkutaner, intramuskulärer oder intravenöser Einverleibung einer einzigen großen Dosis Arsenobenzol in wenigen Tagen vollkommen ab, selbst Lähmungserscheinungen gingen auffallend rasch zurück. Bei der angeborenen Syphilis wurde ein Heilerfolg durch die Milch der mit Arsenobenzol behandelten Mütter beobachtet. Da in der Milch kein Arsen nachgewiesen werden konnte, wird die Bildung spezifischer parasitizider Antikörper im Blute der behandelten Mutter angenommen. Dafür spricht auch, daß das Serum von mit Salvarsan behandelten Patienten eine Heilwirkung auf syphilitische Produkte, besonders bei Neugeborenen, ausübt. Statt der einmaligen sehr großen Dosis kann man auch nach Ehrlich durch Wiederholung der Injektion — „Sterilisatio fractionata" — einen Heilerfolg zu erreichen suchen. Eine Schädigung der Patienten scheint, wenigstens bei ein- oder zweimaliger Injektion, unter normalen Verhältnissen nicht vorzukommen. Über die Dauer der Heilung läßt sich zurzeit

noch nichts Sicheres sagen, die positive Wassermannsche Reaktion wird nicht immer negativ, sie blieb nicht selten positiv. Ferner wurde namentlich in Frühstadien der Primäraffekte beobachtet, daß eine ursprünglich negative Reaktion zunächst positiv wird. Auch Rückfälle wurden schon beobachtet, die sich bereits kurze Zeit nach der Kur einstellten und eine neue Injektion erforderlich machten. Jedenfalls ist die Behandlung nicht einfach und erfordert wiederholte Nachuntersuchung, womöglich mittels der Wassermannschen Reaktion.

Auch bei verschiedenen Spirillenerkrankungen, wie Rekurrens, sowie bei Malaria wurde eine günstige Wirkung des Salvarsans beobachtet.

Anhang.

Technik der wichtigsten Immunitätsreaktionen.

Bakteriolytischer Versuch nach R. Pfeiffer. (S. 32.)

1. Zur Identifizierung einer Kultur, besonders von Cholera- und Typhusbakterien.

2. Zur Serodiagnose von Krankheiten.

1. Notwendig möglichst hochwertiges Immunserum, dessen Titer vorher bestimmt ist; von dem Serum soll bei Typhus mindestens 0,001 g, bei Cholera 0,0002 g genügen, um eine Öse einer 20 stündigen virulenten Agarkultur, in 1 ccm Nährbouillon aufgeschwemmt, in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingespritzt zur Auflösung zu bringen. Wirksames bakteriolytisches Trockenserum für Cholera, Typhus u. a. wird vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin abgegeben.

Zur Ausführung des Pfeifferschen Versuches[1]) sind 4 Meerschweinchen von je 200 g erforderlich.

Meersch. I erhält intraperitoneal injiziert das 5 fache der Titerdosis des Serums + 1 Öse einer 18 stündigen gut gewachsenen Agarkultur in 1 ccm Bouillon (nicht in Kochsalz- oder Peptonlösung) aufgeschwemmt.

Meersch. II erhält das 10 fache der Titerdosis des Serums + Bakterienaufschwemmung.

Meersch. III erhält 0,05 ccm normales Serum + Bakterienaufschwemmung.

Meersch. IV erhält die Bakterienaufschwemmung allein ($^1/_4$ Öse) zur Prüfung der Virulenz.

Die Einspritzung in die Bauchhöhle erfolgt mit stumpfer Kanüle nach Durchschneidung der äußeren Bauchhaut, wodurch die Hohlnadel leicht in den Bauchraum eingestoßen werden kann. In verschiedenen Zeitabständen (20, 40, 60 Minuten) werden Proben aus dem Peritonealinhalt mittels Kapillarröhrchen, die durch die Bauchmuskulatur am Ort des Hautschnitts durchgestoßen werden, entnommen und im hängenden Tropfen untersucht. Bei Tier I und II muß nach 20 Minuten, spätestens nach 1 Stunde typische Körnchenbildung (beginnende Bakteriolyse) oder Auflösung der Bazillen erfolgt sein, während bei Tier III und IV eine große Menge lebhaft beweglicher oder in ihrer Form gut erhaltener Bazillen vorhanden sein muß. Die ersten beiden Tiere bleiben, wenn das Serum spezifische Wirkung hat, am Leben, die Kontrolltiere gehen spätestens nach 24 Stunden zugrunde. Dadurch ist die Diagnose gesichert, daß die untersuchten Bakterien Typhus- bzw. Cholerabakterien sind.

2. Zur Feststellung der Krankheit bei verdächtigen Typhus- und Cholerafällen werden Verdünnungen des Blutserums des Erkrankten mit 20, 100 und 500 Teilen Bouillon hergestellt und davon je 1 ccm mit je einer Öse einer

[1]) Nach der amtlichen „Anweisung zur Bekämpfung der Cholera". Berlin, J. Springer, 1907.

18stündigen Agarkultur virulenter Typhus- oder Cholerabazillen vermischt und je einem Meerschweinchen von 200 g in die Bauchhöhle eingespritzt. Ein Kontrolltier erhält 1 Öse der gleichen Kultur ohne Serum, in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt, intraperitoneal. Bei positivem Ausfall der Reaktion (Körnchenbildung) nach 20 bzw. 60 Minuten ist anzunehmen, daß der betreffende Mensch, von welchem das Serum stammt, an Typhus oder Cholera leidet oder diese überstanden hat.

Bakterizider Reagenzglasversuch nach Neisser und Wechsberg. (S. 36.)

Statt des Pfeifferschen Tierversuches kann auch dieser Versuch zur Prüfung eines Serums auf spezifisch-bakteriolytische Wirkung benutzt werden, doch gibt er nicht so gleichmäßige Resultate und ist nicht so eindeutig. Die Methode wurde von Stern und Koerte für die Untersuchung von Typhusserum benutzt.

Von dem zu prüfenden Serum, z. B. Typhusserum, das durch Erhitzen auf 56° inaktiviert ist und also nur den spezifischen Ambozeptor enthält, werden mit 0,85 proz. Kochsalzlösungen Verdünnungen in fallenden Mengen hergestellt und je 1 ccm dieser Verdünnungen in eine Reihe von Reagenzröhrchen gefüllt. Zu jedem Röhrchen wird je 0,5 ccm eines normalen, ganz frisch gewonnenen (komplementhaltigen) Tierserums (in der Verdünnung 1:10 physiol. Kochsalzlösung), sowie je 0,5 ccm einer Aufschwemmung der Bakterien in Bouillon zugesetzt, auf 2,5 ccm aufgefüllt, das Gemisch 3 Stunden im Brütschrank bei 37° gehalten und dann mit Agar von 45° durch mehrfaches Schwenken vermischt zu Platten gegossen, indem mit gleichmäßigen Pipetten je 5 Tropfen zur Aussaat verwendet werden. Die Platten kommen auf 18—24 Stunden in den Brutschrank und werden dann gezählt bzw. geschätzt. Wichtig ist, daß die Bakterienaufschwemmung weder zu stark noch zu schwach ist, man benutzt entweder eine Aufschwemmung von 1 Öse = 2 mg einer 18stündigen Agarkultur in Bouillon im Verhältnis 1:50000 oder eine 5000fache mit Bouillon hergestellte Verdünnung einer 24stündigen Bouillonkultur der betreffenden Bakterienart. Auch die Menge des zur Komplettierung zugesetzten normalen Serums ist von wesentlichem Einfluß.

3 Kontrollröhrchen: I und II Kulturaufschwemmung allein, III Kulturaufschwemmung + normales Serum (Komplement), um die Wirkung des normalen Serums festzustellen. Außerdem müssen stets die beiden Sera auf Sterilität geprüft werden. Von Kontrolle I wird sofort eine Agarplatte gegossen und nach 24 Stunden gezählt und so die Zahl der Keime in der benutzten Aufschwemmung bestimmt; Kontrollen II und III werden erst nach 3 Stunden, also zu derselben Zeit, wie die das spezifische Serum enthaltenden Röhrchen zu Platten verarbeitet und nach 24 Stunden gleichfalls die Keimzahl bestimmt oder abgeschätzt. Aus dem Vergleich der Keimzahlen ergibt sich, bei welcher Verdünnung des spezifischen Serums eine deutliche Verminderung der eingebrachten Keime erfolgt ist, doch sind nur große Unterschiede entscheidend. Die Beurteilung erfolgt nach folgendem Schema: 0, vereinzelt, Hunderte, Tausende, unendlich. Diejenige Verdünnung des Serums, deren entsprechende Platte eine deutlich geringere Kolonienzahl aufweist, als die zur Kontrolle III gehörige Platte, wird als der bakterizide Titer des Serums bezeichnet.

Agglutinationsversuch nach Gruber und Widal. (S. 64.)

1. Zur Identifizierung einer Kultur.

2. Zur Diagnose einer Krankheit, besonders für Typhus (Gruber-Widalsche Reaktion).

1. Notwendig ein Immunserum mit bekanntem Titer. Vom K. Gesundheitsamt, sowie dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin und dem Sächischen Serumwerk wird Trockenserum zu Agglutinationszwecken für Cholera, Typhus, Paratyphus, Ruhr u. a. abgegeben. Der Titer der Sera ist auf den Gläschen ver-

merkt. Besonders hochwertig ist das Choleraserum. Die trockenen Sera werden in 10 Gewichtsteilen sterilen Wassers zum Gebrauch aufgelöst.

a) Orientierende Agglutinationsprobe. Man verdünnt das Serum in einer Probe bis zur Hälfte des Titers, eine andere Probe 5 mal weniger mit 0,8 proz. Kochsalzlösung und filtriert zweimal, um jede Trübungsspur zu beseitigen. Von diesen Serumverdünnungen wird je eine Öse mit einer Öse der zu untersuchenden isolierten Kolonie gemischt; bei positivem Resultat wird sofort, spätestens aber nach 20 Minuten langem Verweilen im Brutschrank, deutliche Häufchenbildung makroskopisch und bei 60 facher Vergrößerung beobachtet. Zur Kontrolle wird der Versuch mit einer bekannten Kultur aus der Sammlung wiederholt. Ferner darf bei Verwendung einer 10 mal so starken Konzentration von normalem Serum derselben Tierart, von welcher das agglutinierende Serum stammt, Agglutination nicht eintreten.

b) Quantitative Bestimmung der Agglutinierbarkeit[1]); zur sicheren Diagnose, namentlich bei ersten Fällen nötig. Von dem Testserum werden durch Vermischen mit 0,8 proz. Kochsalzlösung Verdünnungen im Verhältnis 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000, 1:2000 hergestellt. Von diesen Verdünnungen wird je 1 ccm in Reagenzröhrchen gefüllt und je eine Öse (2 mg) der zu prüfenden Agarkultur darin verrieben und durch Schütteln gleichmäßig verteilt. Nach einstündigem Verweilen im Brutschrank. bei 37° werden die Röhrchen herausgenommen und besichtigt, und zwar am besten so, daß man sie schräg hält und von unten nach oben mit dem von der Zimmerdecke zurückgeworfenen Tageslichte mit bloßem Auge und bei schwacher Lupenvergrößerung betrachtet; bei negativem Ausfall kommt das Röhrchen nochmals auf 1—2 Stunden in den Brutschrank. Der Ausfall des Versuches ist nur dann als beweisend anzusehen, wenn unzweifelhafte Haufenbildung in einer regelrechten Stufenfolge bis annähernd zur Grenze des Titers erfolgt ist (makroskopische Agglutination) und die Haufenbildung im Verlauf einer gewissen Zeit an Intensität zunimmt. Aus den Röhrchen macht man dann hängende Tropfen und beobachtet bei schwacher Vergrößerung die Agglutination.
Kontrollversuche mit der verdächtigen Kultur und normalem Serum derselben Tierart, aber in der 10 fach stärkeren Konzentration, ferner mit einer bekannten Kultur von gleichem Alter, wie die zu untersuchende Kultur und mit dem Testserum und endlich eine Aufschwemmung der Kultur allein in 0,8 proz. Kochsalzlösung, ob nicht schon dabei Häufchenbildung (Pseudoagglutination) eintritt; solche Kulturen sind nicht verwendbar.

2. Gruber-Widalsche Serumreaktion, besonders für die Typhusdiagnose angewendet. Das Blut des zu untersuchenden Kranken wird durch Einschnitt in ein Ohrläppchen gewonnen und in ein Reagenzröhrchen oder Kapillare aufgefangen, durch Zentrifugieren erhält man genügend Serum. Davon macht man mit steriler 0,85 proz. Kochsalzlösung Verdünnungen von 1:50 und 1:100, eventuell auch Verdünnungen von 1:500 und 1:1000 (S. 69), gibt davon je 1 ccm in ein steriles Reagenzröhrchen und verreibt eine Öse einer 18 stündigen Typhusagarkultur sorgfältig an der Wand des Röhrchens. Das Röhrchen wird sofort oder nach 1 bis 2 stündiger Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° wie bei 1. makroskopisch und im hängenden Tropfen untersucht. Als positiv wird die Reaktion nur dann angesehen, wenn deutliche Häufchenbildung in einer Verdünnung von mindestens 1:100 dem bloßen Auge erkennbar ist. Kontrollröhrchen mit Aufschwemmung der Kultur in Kochsalzlösung ohne Serum. Empfehlenswert ist Herstellung von noch weiteren Verdünnungen und quantitative Feststellung der Wirkungsgrenze (Titer) des Serums wie bei 1b. Bei negativer Reaktion Prüfung mit Paratyphusbazillen.
Statt lebender Kulturen kann man auch das Fickersche Typhus- und Paratyphusdiagnostikum (abgetötete zerriebene Kultur) oder nach der Methode von Proescher mit Formalin abgetötete Kulturen verwenden.

[1]) Nach der amtlichen „Anweisung zur Bekämpfung der Cholera“. Berlin, J. Springer, 1907.

Zur Feststellung der Gruppenagglutination dient der Castellanische Absorptionsversuch (S. 68).

Bestimmung des phagozytischen und opsonischen Index nach Wright.

(S. 59.)

Notwendig das Blutserum eines Kranken, eines Gesunden, gewaschene Blutkörperchen (Leukozyten) und eine Aufschwemmung der betreffenden Bakterien. (Genaue Technik bei: R. Bine und H. Lissner. Münch. med. Wochenschrift, 1907, Nr. 51.)

Das Blut vom Kranken wird durch Stich aus einem Ohrläppchen oder dem Finger mit einer Kapillare entnommen, und durch Zentrifugieren das Blutserum abgeschieden. Zur Gewinnung der Leukozyten werden einige Tropfen Normalblut (meist vom Arzt selbst) in einer kleinen Glastube aufgefangen, die zu $^2/_3$ mit einer 1,5 proz. Lösung von zitronensaurem Natron zur Verhinderung der Gerinnung gefüllt ist, gut mit der Lösung gemischt und dann zentrifugiert, bis die Blutkörperchen sich abgesetzt haben; die klare Flüssigkeit wird abpipettiert und die Blutkörperchen mit 0,85 proz. Kochsalzlösung gemischt, wieder zentrifugiert und die Flüssigkeit abpipettiert. Dann werden die Blutkörperchen durch Schütteln gleichmäßig verteilt und sind gebrauchsfähig; es ist nicht mehr nötig, die Leukozyten abzusondern, wie es die frühere Technik verlangte. Zur Aufschwemmung der Bakterien wird 1 Öse einer 24 stündigen Agarkultur mit 0,85 proz. Kochsalzlösung zerrieben und verteilt; bei Tuberkulose benutzt man die abgetöteten, getrockneten Tuberkelbazillen von den Höchster Farbwerken.

Von der Bakterienaufschwemmung, vom Serum des Kranken und von den gewaschenen Blutkörperchen wird je ein Teil in eine Glaskapillare aufgesogen, auf einen Objektträger herausgeblasen, gründlich gemischt und wieder aufgesogen, die Kapillare 20—30 Minuten im Brutschrank bei 37° aufbewahrt und dann ein Tropfen daraus auf einen Objektträger ausgestrichen, der Ausstrich in einer gesättigten Lösung von Sublimat 2—3 Minuten lang fixiert und dann mit Methylenblau oder auch nach Giemsa, May-Grünwald, bei Tuberkelbazillen nach Ziehl-Neelsen gefärbt; es werden dann etwa 100 Leukozyten gezählt. Die Gesamtsumme der phagozytierten Bakterien, dividiert durch die ausgezählten Phagozyten ist der Grad der opsonischen Kraft, der phagozytische Index.

Zur Bestimmung des opsonischen Index wird genau ebenso mit dem Blutserum eines Gesunden, den Blutkörperchen und der Bazillenaufschwemmung verfahren und der beim Kranken und beim Gesunden gefundene Wert verglichen. Der phagozytische Index des Kranken, geteilt durch den normalen phagozytischen Index des Gesunden, gibt den opsonischen Index des Kranken. Wenn man z. B. bei dem Patienten 200 Bakterien in 100 Leukozyten zählt, so ist der phagozytische Index $\frac{200}{100} = 2$, und wenn man bei dem Gesunden 350 Bakterien in 100 Leukozyten zählt, so ist dessen phagozytischer Index $\frac{350}{100} = 3{,}5$. Der opsonische Index des Kranken ist demnach $\frac{2}{3{,}5} = 0{,}6$, also gegen die Norm vermindert. Wenn dagegen in dem Serum des Patienten (z. B. bei Allgemeininfektion) in dem Präparat in 100 Leukozyten 455 Bakterien sich finden und der phagozytische Index also 4,5 beträgt, so ist der opsonische Index des Kranken $\frac{4{,}5}{3{,}5} = 1{,}3$, also über die Norm erhöht.

Die Technik muß mit größter Sorgfalt ausgeführt werden; geringe Abweichungen machen die Resultate unzuverlässig.

Bestimmung der bakteriotropen Wirkung eines Serums nach Neufeld.
(S. 60.)

Durch Injektion von 0,5 ccm Bouillon, der etwas Aleuronat zugesetzt ist, in die Bauchhöhle von Meerschweinchen erhält man von den nach 24 Stunden getöteten Tieren ein sehr stark leukozytenhaltiges Exsudat, das mit Kochsalzlösung verdünnt wird; durch öfteres Zentrifugieren werden die Leukozyten von den Exsudatresten befreit, „gewaschen“ und in einigen ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Von einer solchen, nicht zu dicken Aufschwemmung gibt man zwei Tropfen in ein Röhrchen von etwa 1 cm lichter Weite, dazu kommt ein Tropfen der zu untersuchenden Serumverdünnung und ein Tropfen einer Aufschwemmung der Bakterien in Bouillon (2—3 Ösen auf 1 ccm). Ein Kontrollröhrchen enthält an Stelle der Serumverdünnung 1 Tropfen Kochsalzlösung. Nach der Mischung kommen die Röhrchen auf $1^1/_2$—2 Stunden in den Brutschrank, dann wird aus dem Bodensatz ein Präparat angefertigt, in Alkohol-Äthermischung fixiert und mit alter Mansonscher Methylenblaulösung gefärbt. Bei der Phagozytose beteiligen sich fast ausschließlich die polynukleären Zellen. Die Messung der Stärke des Serums geschieht dadurch, daß man den Grad der bei verschiedenen Verdünnungen eingetretenen Phagozytose, sowie die unterste Verdünnung festsellt, in der sich noch eine zweifellose spezifische Phagozytose erkennen läßt.

Biologische Eiweißdifferenzierung (forensische Blutdiagnose) nach Uhlenhuth. (S. 73.)

Notwendig ein hochwertiges Serum, da die Reaktion in wenigen Minuten sich entwickeln und nach spätestens 20 Minuten abgeschlossen sein soll. Ein brauchbares Serum muß nach Uhlenhuth folgenden Titer haben: bei Zusatz von 0,1 ccm des Serums zu 2 ccm der betreffenden Blutlösungen von einer Verdünnung 1 : 1000, 1 : 10000 und 1 : 20000 muß die beginnende Reaktion in der Lösung 1 : 1000 fast momentan, in 1 : 10000 nach drei, in 1 : 20000 nach fünf Minuten deutlich sichtbar sein. Die blutverdächtigen Flecken werden mit physiol. Kochsalzlösung ausgelaugt und durch ein Papier- oder Berkefeldfilter klar filtriert. Die Lösungen müssen etwa bis zu 1 : 1000 verdünnt sein, da noch bei Verdünnungen 1 : 20000 die Reaktion in kurzer Zeit auftritt; so dünne Blutlösungen lassen sich aus den meisten kleinen Blutflecken noch extrahieren. Das Serum muß absolut klar sein und darf nicht die geringste Opaleszenz zeigen. Bei ganz geringen Mengen kann man nach Hauser die Reaktion in feinsten Kapillaren vornehmen. Vom K. Gesundheitsamt in Berlin wird wirksames Serum an staatliche Anstalten abgegeben.

Zunächst wird die Guajac- und Teichmannsche Probe angestellt, um festzustellen, daß die blutverdächtigen Flecken überhaupt von Blut herrühren. Die Blutreste werden dann in einer geringen Menge physiologischer (0,8 proz.) Kochsalzlösung ausgelaugt und durch ein Papierfilter klar filtriert. Nun werden verschiedene Verdünnungen von dem Serum hergestellt, von dessen präzipitierender Wirksamkeit gegenüber Menschenblut man sich vorher überzeugt hat, und dazu tropfenweise kleine Mengen des klaren Filtrats in kleinen Reagenzgläsern zugesetzt. Als Kontrolle gibt man in ein zweites Röhrchen andersartiges Blut, z. B. Rinderblut in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in ein drittes Röhrchen das präzipitierende Serum allein, in ein viertes etwas von der Lösung des verdächtigen Blutrestes allein, in ein fünftes Blutlösung von der Tierart, wie man in der zu untersuchenden Blutprobe nachweisen will + Immunserum. Diese fünf Röhrchen werden bei Zimmertemperatur aufbewahrt; es müssen dann, falls es sich um Menschenblut handelt, in dem ersten Röhrchen deutliche, allmählich an Intensität zunehmende Trübungen auftreten, während die drei anderen ganz klar bleiben müssen. Der Niederschlag muß, wenn er beweisend sein soll, bald, längstens in 10 Minuten entstehen, die Reaktion ist nach 20 Minuten als abgeschlossen zu betrachten; später eintretende Trübungen sind nicht beweisend.

Die Technik der **biologischen Untersuchung auf Pferdefleisch** (S. 76) findet sich in den Ausführungsbestimmungen zum Fleischbeschaugesetz (Zentralblatt für das Deutsche Reich, 1908, S. 26), sowie in den Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt, Band 28, 1908, S. 472.

Hämolysinuntersuchung nach Ehrlich und Morgenroth. (S. 38.)

(Nach Sachs: Die Hämolysine. Lubarsch-Ostertag, Bd. VII, 1902.)

Notwendig eine 5 proz. Aufschwemmung von defibriniertem Blut in 0,85 proz. Kochsalzlösung; durch wiederholtes Aufschwemmen mit Kochsalzlösung und Zentrifugieren wird das Blut „gewaschen", von anhaftenden Spuren Serums befreit. Das zu untersuchende Serum wird durch 35 Minuten langes Erhitzen auf 56° im Wasserbad inaktiviert, enthält also nur noch den Ambozeptor, als Komplement wird frisches normales Serum benutzt.

In eine Reihe von Reagenzröhrchen wird 1 ccm der 5 proz. Blutaufschwemmung und fallende Mengen des inaktivierten Serums und Komplement gegeben; die Flüssigkeitsmenge wird mit Kochsalzlösung überall auf 2 ccm aufgefüllt. Die Röhrchen werden dann 2 Stunden lang unter mehrmaligem Schütteln im Brutschrank und dann im Eisschrank aufbewahrt; dabei fallen die ungelöst gebliebenen Blutkörperchen zu Boden; zwei Grenzwerte: Komplette Lösung: sämtliche Blutkörperchen sind gelöst, die Flüssigkeit ist lackfarben. Null: die Blutkörperchen sind noch erhalten und zu Boden gesunken, die überstehende Flüssigkeit ist klar und farblos (s. Abb. 3, S. 49). Aus dem Färbungsgrade der Flüssigkeit kann man ferner den Hämoglobinaustritt ermessen und drückt die Grade der eingetretenen Lösung aus: komplett, fast komplett, stark, mäßig, wenig, Spur, Null.

Beim Bindungsversuch werden die Blutkörperchen mit fallenden Mengen des Ambozeptors vorbehandelt, nach $^3/_4$ bis 1 stündigem Aufenthalt bei 37° abzentrifugiert und die Aktivierung der Sedimente durch komplementhaltiges Serum versucht.

Komplementbindung, Fixierungsreaktion. (S. 48.)

Notwendig ist ein hämolytisches System bestehend aus: 1. einer 5 proz. Aufschwemmung gewaschener Hammelblutkörperchen in 0,85 proz. Kochsalzlösung, 2. einem hämolytischen Serum von Kaninchen, die längere Zeit mit defibriniertem Hammelblut vorbehandelt wurden, das also einen hohen, vorher austitrierten Wert besitzt; das Serum wird durch Erhitzen auf 56° $^1/_2$ Stunde inaktiviert, enthält also nur noch den Ambozeptor, 3. Komplement: frisches normales Meerschweinchenserum in der Verdünnung 1 : 10. 2 + 3 muß 1 vollständig auflösen (Systemkontrolle).

a) Nachweis eines spezifischen Ambozeptors in dem Serum eines Kranken nach Bordet und Gengou.

Das zu untersuchende Serum des Kranken wird durch Erhitzen auf 56° inaktiviert, zu diesem Serum in zwei Reagenzröhrchen eine Aufschwemmung von Bakterien, z. B. bei Typhusverdacht Typhusbazillen zugegeben, dann das Komplement (3) zugesetzt, und zwar in ein Röhrchen 3, in das andere 5 Tropfen, das Gemisch 3 Stunden lang bei 37° stehen gelassen und dann 1 und 2 zugegeben und nochmals 1 Stunde in den Brutschrank gestellt. Lösung der Blutkörperchen zeigt an, daß das Komplement an die Bazillenaufschwemmung nicht gebunden ist, also keine Ambozeptoren in dem untersuchten Serum vorhanden sind (negativer Ausfall der Reaktion); tritt keine Lösung ein, so ist das Komplement gebunden (positiver Ausfall der Reaktion). Kontrolle mit normalem Serum + Bakterienaufschwemmung, ferner mit letzterer allein darf keine Hämolyse ergeben. Aus der mehr oder weniger starken Hemmung der Hämolyse läßt sich ein Rückschluß auf den Gehalt des Serums an Ambozeptoren machen.

Statt der Vollbakterien können nach v. Wassermann auch Bakterienextrakte (S. 51) benutzt werden.

b) Serodiagnostik der Syphilis, Wassermannsche Reaktion. Genaue Technik bei G. Meier. Weichardts Jahresberichte V., 1909, Abt. 1, S. 160.

Notwendig außer dem hämolytischen System (1, 2, 3) wässerige Extrakte aus der Leber eines syphilitischen Fötus (4), nur im Notfall alkoholische Extrakte aus normalen Organen, und die zu untersuchende Flüssigkeit, Serum des auf Lues verdächtigen Kranken, das durch Erhitzen auf 56° inaktiviert ist, Lumbalflüssigkeit von Paralytikern u. a. (5). Zu fallenden Mengen von 4 wird eine gleichbleibende Menge von 5 zugesetzt, dann Komplement (3) zugegeben, das Gemisch 2 Stunden bei 37° belassen, dann 1 und 2 zugesetzt, das Gemisch wieder in den Brutschrank gebracht und nach 2 Stunden abgelesen. Stammt das Serum oder die Spinalflüssigkeit von Syphilitikern, so tritt Hemmung der Hämolyse ein. Zahlreiche Kontrollversuche nötig; insbesondere Prüfung des benutzten Extraktes und Ermittlung der Extraktdosis. Weiter Kontrollen, ob 5 + 3, 4 + 3 und 6 + 3 Komplementbindung hervorruft.

Der zur Reaktion notwendige Lues-Leberextrakt und das hämolytische Serum wird in zuverlässiger und genau titrierter Form von dem Pharmazeutischen Institut L. Gaus in Frankfurt a. M. (unter Kontrolle von Wassermann), sowie von dem Sächsischen Serumwerk in den Handel gebracht.

c) Demonstration der Präzipitinwirkung bei der biologischen Eiweißdifferenzierung (S. 74) nach Neisser und Sachs.

Die Aufschwemmung der zu untersuchenden Blutart (Menschenblut) (4) in absteigenden Mengen wird mit dem spezifischen präzipitierenden Serum (5) (Antiserum für Menscheneiweiß) versetzt, Komplement (3) zugegeben, das Gemisch 1 Stunde bei 37° gelassen, dann 1 und 2 zugegeben, auf 2 Stunden in den Brutschrank gebracht und dann abgelesen. Ausbleiben der Hämolyse spricht für Menschenblut. Die Reaktion ist viel empfindlicher als die Präzipitinreaktion allein. Zahlreiche Kontrollen notwendig: mit Immunserum allein (5) ohne die Blutaufschwemmung (4) und bei Ersatz des Menschenantiserums durch ein andersartiges Serum oder normales Serum muß Hämolyse eintreten.

Beispiel: Röhrchen I: Antiserum für Menscheneiweiß, hämolytisches System: 3, dann 1 und 2.

Röhrchen II: Antiserum für Pferdeeiweiß, Menschenblut, 3, dann 1 und 2.

Röhrchen III: Antiserum für Menscheneiweiß, Menschenblut, 3, dann 1 und 2.

Bei I und II wird das Komplement (3) nicht gebunden und aktiviert 1 und 2: Hämolyse tritt ein (negative Reaktion).

Bei III wird das Komplement (3) vom Antiserum-Menschenblut gebunden und kann daher 1 und 2 nicht mehr aktivieren: Hämolyse bleibt aus (positive Reaktion).

Kurze Erklärung der wichtigsten Fachausdrücke aus der Immunitätslehre.

Agglutinine (Gruber und Durham). Stoffe im Blutserum Immunisierter, welche die Eigenschaft haben, Bakterien zusammenzuballen; diese Wirkung ist im allgemeinen spezifisch. Gruber-Widalsche Reaktion.

Agglutinoide. Inaktive Form der Agglutinine, welche durch verschiedene äußere Einflüsse, z. B. Erhitzen oder längeres Aufbewahren des Serums die agglutinierende Eigenschaft des Serums (agglutinophore Gruppe) verloren haben, trotzdem aber noch bakterienbindende Wirkung (haptophore Gruppe) besitzen (s. a. Toxoide).

Aggressine (Bail). Von den Bakterien im infizierten Körper gebildete Stoffe, welche die normalerweise vorhandenen Schutzstoffe des Organismus lähmen und so den Bakterien die Möglichkeit der Verbreitung und der Infektion geben. Durch Einverleibung von A. lassen sich sehr wirksame Antikörper, die Antiaggressine, herstellen.

Aktive Immunisierung (Ehrlich). Schutzimpfung mit lebenden, abgeschwächten oder abgetöteten Bakterien, wobei die Schutzstoffe von den Zellen aktiv produziert werden.

Alexine (H. Buchner). Im normalen Blut enthaltene Schutzstoffe, welche die eingedrungenen Bakterien abzutöten vermögen; sind gegen äußere Einflüsse sehr empfindlich, gehen bei Erwärmen auf 56° zugrunde. Synon. Komplement (Ehrlich), Zytase (Metschnikoff).

Alexozyten (H. Buchner). Zellen, die Alexine absondern.

Allergie (v. Pirquet). Veränderte Reaktionsfähigkeit, s. Überempfindlichkeit.

Alttuberkulin (R. Koch) s. Tuberkulin.

Ambozeptor (Ehrlich). Nach wiederholter Einverleibung von Bakterien oder Blutzellen gewinnt das Blutserum die Eigenschaft, die betreffenden Bakterien oder Blutkörperchen aufzulösen (Bakteriolysine, Hämolysine s. d.). Wird ein solches Serum auf 56° erhitzt, so verliert es seine Wirkung, es wird inaktiviert, setzt man frisches Serum eines normalen Tieres hinzu, so tritt wieder Auflösung ein (Reaktivierung). Es wirken also zwei Substanzen neben- und miteinander, das nichtspezifische, durch Erwärmen leicht zerstörbare (thermolabile) Alexin (s. d.) oder Komplement (Ehrlich), das in jedem normalen Serum enthalten ist und der spezifische, gegen Erwärmen widerstandsfähige (thermostabile) Immunkörper oder Ambozeptor. Nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie (s. d.) hat der Ambozeptor zwei bindende (haptophore) Gruppen, von denen die eine, die zytophile, an das Bakterium oder Blutkörperchen angreift, die andere, die komplementophile, sich mit dem Alexin oder Komplement verbindet; dieses hat nicht direkt auflösende Wirkung, sondern erst durch Vermittlung der A. Syn. Immunkörper, Präparator (Gruber) Fixateur (Metschnikoff), Sensibilisator (Bordet).

Anaphylaktischer Chok s. Überempfindlichkeit.

Anaphylaxie (Richet). Schutzlosigkeit, s. Überempfindlichkeit.

Antiagglutinine. Bei Vorbehandlung von Tieren mit Körperzellenagglutinine enthaltenden Flüssigkeiten gebildete Stoffe, welche die Agglutinationswirkung eines Serums aufheben.

Antiambozeptor (Ehrlich) s. Hämolysine.

Antianaphylaxie. Immunität gegen Anaphylaxie.

Antigene (Deutsch). Antikörper bildende Stoffe, die verschiedenen zur Immunisierung dienenden Substanzen (Toxine, Bakterien, Blutkörperchen usw.), durch deren Einverleibung im Körper die Bildung der Antikörper ausgelöst wird.

Antihämolysine s. Hämolysine.

Antikörper, Antistoffe. Im Körper als Reaktionsprodukt gegen die verschiedenen einverleibten Antigene (s. d.) gebildete spezifische Stoffe (Antitoxine, Hämolysine, Zytotoxine, ferner Antikomplemente, Antihämolysine u. a.).

Antikomplement s. Komplement.

Antitoxin (v. Behring). Nach Einverleibung von Toxinen im Körper gebildete spezifische Reaktionsprodukte (Diphtherie-, Tetanusserum). Durch das A. wird das betreffende Toxin neutralisiert; es wird aber nicht zerstört, sondern geht eine ungiftige, für den Körper indifferente Verbindung mit dem A. ein. Auf die das Toxin bildenden Bazillen (z. B. Diphtheriebazillen), hat das A. keine schädigende Wirkung.

Arthussches Phänomen s. Überempfindlichkeit.

Autolysate. Durch mehrtägige Digestion der Bakterien gewonnene Bakterienextrakte, die als Impfstoffe, z. B. gegen Typhus, verwendet werden.

Autolysine s. Hämolysine.

Bakterienpräzipitine s. Präzipitine.

Bakteriolysine (R. Pfeiffer). Im Blut von Menschen und Tieren, die eine natürliche oder künstliche Infektion (Cholera, Typhus) durchgemacht haben, sich bildende Stoffe, welche die betreffenden Bakterien zum körnigen Zerfall bringen und auflösen. Pfeiffersche Reaktion.

Bakteriotrope Sera, Bakteriotropine (Neufeld und Rimpau). Sera (Streptokokken-, Pneumokokkenserum), welche die Kokken zur Aufnahme durch Phagozyten vorbereiten, behalten bei Erwärmen auf 65° ihre Wirkung (s. Opsonine).

Bazillenemulsion s. Neutuberkulin.

Blut-Eiweißdifferenzierung, biologische (Uhlenhuth, Wassermann) s. Präzipitine.

Bovotuberkulin. Aus Rindertuberkelbazillen hergestelltes Tuberkulin.

Bovovakzine (v. Behring). Tuberkuloseimpfstoff für Rinder; getrocknete, noch lebende menschliche Tuberkelbazillen, die für die Rinder wenig pathogen sind.

Cytolysine s. Zytolysine.

Eiweißpräzipitine s. Präzipitine.

Ektotoxine. Von den Bakterien in die Nährflüssigkeit sezernierte Toxine, s. Toxine.

Endotoxine. Im Bakterienleib enthaltene Gifte, die beim Zerfall oder Auflösen der Bakterien (z. B. durch bakteriolytisches Immunserum) frei werden und so zur Vergiftung des Körpers führen können.

Epiphaninreaktion (Weichardt), ἐπιφάνεια, Oberfläche. Demonstration in vitro der Diffusionsbeschleunigung, infolge Änderung des osmotischen Drucks und der Oberflächenspannung beim Zusammenbringen von Antigen und Antikörper.

Fixateur (Metschnikoff) = Immunkörper, Ambozeptor (s. d.). Nach Metschnikoff fixiert sich der Immunkörper der bakteriolytischen Sera auf die Bakterien, wodurch diese dann leicht von den Phagozyten aufgenommen und verdaut werden.

Fixierungsreaktion (Bordet, Gengou, Moreschi), s. Komplementbindung.

Forensische Blutdiagnose s. Präzipitine.

Gruber-Widalsche Reaktion. Zusammenballung von Bakterien unter dem Einfluß eines homologen Immunserums, besonders zur Sicherung der klinischen Typhusdiagnose.

Gruppenagglutination. Wirkung des Immunserums nicht nur auf die homologen Bakterien, sondern auch auf nahe verwandte Bakterienarten. Ähnliche Gruppenreaktionen bei den Bakterio- und Hämolysinen, Präzipitinen u. a.

Hämagglutinine s. Hämolysine.

Hämolyse. Austritt des Hämoglobins aus dem Stroma der roten Blutkörperchen und Auflösung.

Hämolysine (Belfanti und Carbone, Bordet, Ehrlich und Morgenroth). Das Serum von Tieren (A), denen wiederholt Blut einer anderen Tierart (B) injiziert wird, hat die spezifische Eigenschaft, Blutkörperchen der Tiere B zu lösen (Heterolysine); außerdem tritt auch Zusammenballung der Blutkörperchen ein (Hämagglutinine). Die H. bestehen wie die Bakteriolysine (s. d.) aus dem Alexin oder Komplemént (s. d.) und dem Ambozeptor (s. d.). Durch Einspritzung von Blutkörperchen derselben Spezies, also z. B. von Ziegenblutkörperchen bei Ziegen erhält man Isolysine, also H., die das Blut anderer Ziegen auflösen, aber nicht die Blutkörperchen der immunisierten Ziege selbst; es bilden sich also keine Autolysine.

Durch Einspritzung von hämolytischem Serum bei einem anderen Tier treten Antihämolysine auf, welche die hämolytische Wirkung aufheben. Nach der Zusammensetzung der H. bestehen diese Antihämolysine aus dem Antikomplement (Antialexin) und dem Antiambozeptor.

Haptine (Ehrlich). Sammelname für die verschiedenartigen Körper, welche sich mit den Seitenketten (s. d.) der Zelle verbinden.

Haptophore Gruppe (Ehrlich). Bindende Gruppen der Haptine und Zellen. Ein Toxin z. B. hat eine haptophore und eine toxophore Gruppe; durch die erstere wird das Gift an die Zelle gebunden, wenn die h. G. des Toxins eine passende h. G. in einer Zelle findet, dann erst tritt die toxophore Gruppe in Tätigkeit und löst die eigentliche Giftwirkung aus (s. Seitenketten).

Immunitätseinheit, abgekürzt: **I.-E.** Maß zur Bewertung des Diphtherieserums und anderer Serumarten; beim Diphtherieserum diejenige Menge, die eine für Meerschweinchen 100 fache tödliche Dosis Toxin unschädlich macht (s. Normalserum).

Immunkörper. Thermostabiler Bestandteil der Bakteriolysine und Zytolysine (s. Ambozeptor).

Immunopsonine s. Bakteriotropine und Opsonine.

Immunserum. Durch Injektion der verschiedensten Antigene (s. d.) gewonnenes Serum, das spezifisch (bakteriolytisch, antitoxisch usw.) auf die betreffenden Antigene wirkt.

Inaktivierung eines Serums. Durch Erwärmen auf 56° wird die lytische Kraft eines Serums aufgehoben infolge Zerstörung der thermolabilen Alexine oder Komplemente; durch Zusatz von frischem, normalem Serum wird die Wirkung wieder hergestellt, das Serum wird reaktiviert (s. Ambozeptor).

Isolysine s. Hämolysine.

Kenotoxin (Weichardt). Ermüdungstoxin. Aus Eiweiß durch chemische Einflüsse gewonnenes Abspaltungsprodukt mit Antigencharakter; der entsprechende Antikörper (Antikenotoxin) läßt sich gleichfalls aus Eiweiß gewinnen.

Kombinierte Immunisierung s. Simultanimpfung.

Komplement (Ehrlich). Thermolabiler Bestandteil des bakteriolytischen und hämolytischen Serums, Syn. Alexin, Zytase, hat die eigentliche abtötende und auflösende Wirkung. Nach Ehrlich hat das K. eine haptophore und eine ergophore oder zymotoxische Gruppe, welche die Trägerin der lytischen Wirkung ist. Beim Erwärmen geht diese Gruppe zugrunde, während die

haptophore Gruppe erhalten bleibt. Diese inaktivierten K., die wohl noch die Fähigkeit der Bindung, aber keine auflösende Kraft besitzen, heißen Komplementoide. Durch Injektion von Komplement, also normalem Serum bei anderen Tieren, erhält man Antikomplement, welches die Komplementwirkung aufhebt; auch nach Injektion von Komplementoiden erhält man Antikomplement.

Komplementablenkung (Neisser und Wechsberg). Bei Einverleibung eines großen Überschusses von Ambozeptoren (s. d.) im Immunserum werden die im normalen Körper vorhandenen Komplemente (s. d.) verhindert, mit den Bakterien in Berührung zu treten, so daß kein Schutz, sondern sogar erhöhte Empfänglichkeit besteht.

Komplementbindung [Fixierungsreaktion] (Bordet, Gengou und Moreschi). Beim Zusammentreffen der Immunkörper von Bakteriolysinen, Hämolysinen, Präzipitinen mit ihren Antigenen: Bakterien, Blutkörperchen, Eiweißsubstanzen wird das Komplement gebunden. Man kann also durch die Bindung des Komplements in einem Gemisch der Bakterien und des betreffenden Immunserums oder z. B. von Mencheneiweiß-Antiserum und menschlichem Eiweiß auf die Anwesenheit des Antikörpers schließen. Die Bindung des Komplements wird durch Zusatz von Blut und inaktiviertem hämolytischem Serum festgestellt. Das Ausbleiben der Hämolyse bedeutet die Bindung, also die Anwesenheit des Antikörpers in dem zu untersuchenden Serum, eintretende Hämolyse zeigt an, daß keine Antikörper oder nur in geringer Menge vorhanden sind. Die Reaktion ist besonders wichtig bei Krankheiten, deren Erreger noch nicht bekannt sind, wie zur Serumdiagnose der Syphilis (Wassermannsche Reaktion).

Komplementoid s. Komplement.

Komplementophile Gruppe (Ehrlich) s. Ambozeptor.

Konjunktivalreaktion (Wolff-Eisner, Calmette). Einträufeln einiger Tropfen einer 1 proz. Lösung von Alttuberkulin in den Konjunktivalsack zu diagnostischen Zwecken bei Tuberkulose.

Kutane Tuberkulinprobe (v. Pirquet). Einimpfen einiger Tropfen einer Alttuberkulinlösung in die Haut.

Lo, L † (Ehrlich). Limes, Bezeichnung aus der Prüfungstechnik des Diphtherieserums.

Lo: die Giftdosis, welche durch eine Immunisierungseinheit, I.-E. (s. d.), Heilserum genau neutralisiert wird, so daß das mit der Mischung gespritzte Tier vollkommen gesund bleibt.

L † (tot): tödlicher Giftüberschuß, die Giftdosis, bei welcher trotz Zusatz von 1 I.-E. noch so viel Gift im Überschuß vorhanden ist, daß Meerschweinchen am 4. Tage an der Vergiftung eingehen.

Latenzzeit. Die Zeit, in der das Toxin an die Zelle gelangt.

Leukotoxin s. Zytotoxine.

Leukozidin (van de Velde). Stoffwechselprodukt der Staphylokokken, welches schädigend auf die Leukozyten einwirkt. Durch Injektion von Leukozidin bei Tieren erhält man ein Antileukozidin, welches die schädigende Wirkung des L. aufhebt.

Lokale Gewebsimmunität (v. Wassermann). Immunität der Gewebe unter dem Einfluß der Infektionsstoffe, z. B. Darmepithel bei Typhus.

Lysine s. Bakteriolysine, Hämolysine.

Metschnikoffscher Versuch s. Phagolyse.

Multipartiale Impfstoffe (v. Wassermann). Gemisch möglichst verschiedener Stämme einer Bakterienart, da verschiedene Stämme derselben Art in ihrem Bau und Rezeptorenapparat nicht vollkommen untereinander identisch sind.

Multipartiales Serum (v. Wassermann). Gewonnen durch Injektion von multipartialem Impfstoff, z. B. Schweineseucheserum.

Negative Phase. Die bei der aktiven Immunisierung, z. B. der Typhusimpfung mit abgetöteten Kulturen, in den ersten Tagen nach der Einspritzung des Impfstoffes bis zum Eintritt der Immunität bestehende erhöhte Empfänglichkeit gegen Infektion.

Neutuberkulin (R. Koch). „Bazillenemulsion", Aufschwemmung pulverisierter Tuberkelbazillen in Wasser mit Zusatz von Glyzerin.

Normalgift (v. Behring). Toxinlösung, die in 1 ccm 100 tödliche Dosen enthält. Diphtherienormalgift = DTN[1].

Normalserum (v. Behring). Heilserum, von welchem 1 ccm imstande ist, 1 ccm des Normalgiftes unschädlich zu machen.

Ophthalmoreaktion s. Konjunktivalreaktion.

Opsonine (Wright). Stoffe im normalen Serum, welche Bakterien geeignet „schmackhaft" machen zur Aufnahme durch die Leukozyten (Phagozytose). Im Gegensatz zu den Immunopsoninen oder bakteriotropen Substanzen (s. d.) werden die O. des normalen Serums durch Erwärmen auf 65° zerstört.

Opsonischer Index (Wright). Verhältniszahl der opsonischen Wirkung („phagozytischer Index", s. d.) des Serums eines Kranken zu der eines Gesunden, festgestellt durch Zusammenbringen der Bakterienart, welche die betreffende Krankheit hervorruft, mit Leukozyten, die durch Waschen mit physiol. Kochsalzlösung von Serum befreit sind und dem Serum des Kranken bzw. des Gesunden; Bestimmung der Zahl der von den Leukozyten aufgenommenen Bakterien; sind im Serum des Gesunden durchschnittlich 5, in dem des Kranken 4, so ist dessen ops. Index $4:5=0{,}8$.

Passive Immunisierung (Ehrlich). Schutzimpfung mit Serum von immunisierten Tieren (z. B. Diphtherie- oder Tetanusserum), wobei der Körper die Schutzstoffe in wirksamem Zustande einverleibt bekommt.

Perkutane Tuberkulinprobe (Moro). Einreibung einer Tuberkulinsalbe in die Haut.

Pfeiffersche Reaktion s. Bakteriolysine.

Phagolyse (Metschnikoff). Zerfall der Leukozyten durch Injektion schädigender Stoffe (Bouillon, 0,8 proz. Kochsalzlösung) in die Bauchhöhle und dadurch Abschwächung und Aufhebung der Phagozytose.

Die Ph. soll ausbleiben, wenn durch eine tags zuvor ausgeführte Injektion von Bouillon eine Leukozytengeneration im Peritoneum geschaffen wird, die gegenüber der Ph. widerstandsfähiger ist; bei den so vorbehandelten Tieren tritt nach einer zweiten Injektion von Bouillon keine Ph. mehr ein.

Phagozyten (Metschnikoff). Freßzellen, Zellen, insbesondere Leukozyten, welche Bakterien und andere Substanzen aufnehmen und verdauen und so den Körper von Bakterien befreien.

Phagozytischer Index (Wright). Zahl der unter der Einwirkung des opsonischen Serums phagozytierten Bakterien dividiert durch die ausgezählten Leukozyten.

Pirquetsche Reaktion s. Kutane Tuberkulinprobe.

Polyvalentes Serum, gewonnen durch Vermischung verschiedener Immunseren, die von verschiedenen Tierspezies geliefert wurden, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, daß die Ambozeptoren (s. d.) des Immunserums im Blut der Geimpften das passende Komplement (s. d.) finden und dadurch zur Wirkung kommen.

Präparator (Gruber) = Immunkörper, Ambozeptor (s. d.), der thermostabile Anteil des bakterio- und hämolytischen Serums, der die Bakterien und Blutkörperchen für die Alexine zugänglich macht, präpariert.

Präzipitine (R. Kraus, Bordet und Tchistowitsch). Im Serum der mit Kulturfiltraten und Bakterien oder mit fremdartigen Eiweißsubstanzen (z. B. Blutserum, Milch) vorbehandelten Tiere auftretende spezifische Stoffe, Bakterienpräzipitine, Eiweißpräzipitine, welche diese Antigene (Präzipitinogene) aus einer klaren Lösung in Form eines Präzipitates niederschlagen. Praktisch

verwendet zur forensischen Blut-Eiweißdifferenzierung (Uhlenhuth, v. Wassermann). Das dazu notwendige Serum wird von Pferden gewonnen, denen wiederholt menschliches Blutserum eingespritzt wurde; dieses Pferdeimmunserum gibt nur einen Niederschlag mit Aufschwemmungen von Menschenblut, dagegen nicht von einer anderen Tierart (von Affen in geringem Grade).

Durch Immunisierung von Tieren mit präzipitierendem Serum entsteht ein Antipräzipitin, das die Wirkung des präzipitierenden Serums aufhebt.

Präzipitoide. Inaktive Form der Präzipitine infolge Erwärmens auf 60° (ähnlich wie Toxoide, Agglutinoide), verbinden sich noch wie die Präzipitine mit der präzipitablen Substanz, dem Präzipitinogen, jedoch ohne daß die spezifische Fällung eintritt und verhindern sogar die Fällung durch zugesetztes aktives Präzipitin (Eisenberg).

Pyozyanase (Emmerich). In alten Pyozyaneuskulturen sich bildendes proteolytisches Enzym, das andere Bakterien auflöst.

Rezeptoren (Ehrlich). Atomgruppen der Zellen, an die eine fremde in den Körper eingeführte Gruppe (Toxin u. a.) angreift. Ehrlich unterscheidet drei Arten von R. Die R. erster und zweiter Ordnung werden als Unizeptoren, die der dritten Ordnung als Ambozeptoren bezeichnet. Die R. erster Ordnung sind nur durch eine spezifische haptophore Gruppe ausgezeichnet; ihre Hauptvertreter sind die Antitoxine, die eben nur die Funktion haben, die Toxine durch deren Verankerung unwirksam zu machen. Die R. zweiter Ordnung besitzen außer einer haptophoren Gruppe noch eine spezifische (zymophore) Funktionsgruppe, mit der sie auf die gebundenen Substanzen (Bakterien, Eiweißstoffe) einwirken; zu ihnen gehören die Agglutinine und die Präzipitine. Die inaktiven Formen, welche die zymophore Gruppe verloren haben (z. B. durch Erwärmen auf 56°) heißen: Agglutinoide und Präzipitoide (s. d.). Die R. dritter Ordnung, die Ambozeptoren (s. d.), sind durch zwei haptophore Gruppen ausgezeichnet, der zytophilen und der komplementophilen (s. Seitenkettentheorie).

Seitenkettentheorie (Ehrlich). Jede lebende Zelle besteht aus einem Leistungskern und aus einer großen Zahl demselben angefügten Seitenketten oder Rezeptoren; diese dienen im normalen Leben des Protoplasmas zur Ernährung, indem sie alle möglichen in den Organismus gelangten fremdartigen Stoffe zu Nahrungszwecken an sich reißen und für den Leistungskern assimilieren; außerdem können aber auch andere Stoffe gebunden werden, z. B. die Toxine. Zur Bindung haben die S. bestimmte Haftapparate, haptophore Gruppen; auf diese sind die haptophoren Gruppen der verschiedenartigen, in den Organismus gelangenden fremdartigen Stoffe (Haptine, s. d.) eingestellt. Eine solche Bindung kann aber nur stattfinden, wenn die haptophoren Gruppen der S. und die der Haptine aufeinander passen, „wie der Schlüssel zum Schloß paßt". Die Besetzung von S. durch die haptophoren Gruppen der Haptine bedingt für das Leben, insbesondere für die Ernährung der Zelle einen Defekt; die Zelle ersetzt diesen Defekt durch Neubildung von S., die einem biologischen Gesetz folgend sich nicht auf den Ersatz des Defektes beschränkt, sondern zur Überregeneration führt. Die überschüssigen S. werden von der Zelle abgestoßen und gelangen ins Blut; sie sind die Antikörper (Antitoxine usw.), welche entsprechend ihrer Entstehung die Eigenschaft haben, die ihnen in der Blutbahn begegnenden Haptine (Toxine u. a.) abzufangen und zu binden, bevor diese an die Zellen gelangen.

Die S. läßt sich kurz zusammenfassen: Ein Gift ist nur krankmachend für solche Individuen, welche eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Die Teile der Zellen, an welche das Gift gebunden wird, sind die Seitenketten oder Rezeptoren. Die Antitoxine entstehen, wenn diese Seitenketten abgestoßen werden und in das Blut über-

gehen; dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlauf des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Seitenketten, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zellen. Ganz analog ist der Vorgang bei der Bildung anderer Antikörper, wie Bakteriolysine, Hämolysine u. a.

Sensibilisator (Bordet) s. Substance sensibilisatrice.

Sensibilisierte Bazillen. Mit Immunserum versetzte Bazillen.

Serumdiagnose. Identifizierung einer Kultur oder Diagnose einer Krankheit mittels der Bakteriolysine (s. d.) oder der Agglutinine (Gruber-Widalsche Reaktion), s. auch Präzipitine und Komplementbindung.

Serumdiagnose der Syphilis (v. Wassermann-A. Neisser-Bruck) s. Komplementbindung.

Serumkrankheit (v. Pirquet und Schick). Bei Injektionen von körperfremdem Serum (z. B. von Pferden gewonnenem Immunserum) auftretende Krankheitserscheinungen, Exantheme, Ödeme, Gelenkschmerzen, Drüsenschwellung. Diese Erscheinungen treten bei der wiederholten Injektion des fremdartigen Serums stürmischer und schneller auf als bei der erstmaligen (s. Überempfindlichkeit).

Simultanimpfung. Kombination von aktiver und passiver (s. d.) Immunisierung, gleichzeitige Verimpfung von lebenden oder abgeschwächten Infektionserregern und dem betr. Serum.

Stimuline (Metschnikoff). Substanzen, welche die Leukozytentätigkeit anregen.

Substance sensibilisatrice, Sensibilisator (Bordet) = Immunkörper, Ambozeptor, Präparator (s. d.). Der thermostabile Teil des Immunserums wirkt nach Bordet in der Weise, daß er die Bakterien oder Blutkörperchen für die Wirkung der Alexine empfänglich, „sensibel" macht, so daß die Auflösung durch diese leicht erfolgt.

Synzytiolysin (Weichardt). Durch Injektion von zerriebenen Synzytialzellen entstehendes spezifisches zytolytisches Serum; ein Gemisch von den Zellen und dem Serum ist giftig, weil durch die Zytolyse Endotoxine freigemacht werden.

Tauruman (Koch-Schütz). Impfstoff gegen Rindertuberkulose, abgeschwächte lebende menschliche Tuberkelbazillen; ganz ähnlich ist die Bovovakzine (s. d.) von v. Behring.

Tetanolysin, Tetanospasmin. Bestandteile des Tetanustoxins; das T.-Lysin löst rote Blutkörperchen auf, das T.-Spasmin erzeugt die für Tetanus charakteristischen Krämpfe. Dementsprechend bilden sich im Organismus nach Einverleibung des Tetanustoxins Antitoxine gegen das T.-Lysin und das T.-Spasmin. Auch andere Toxine enthalten verschieden wirkende Bestandteile, so das Schlangengift vier verschiedene.

Therapia sterilisans magna (Ehrlich). Abtötung der Krankheitserreger im Organismus durch eine einmalige große Dosis eines chemischen Mittels.

Toxin. Wasserlösliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, welche von diesen in der Nährflüssigkeit gebildet und in sie ausgeschieden werden, ferner pflanzlichen und tierischen Ursprungs, sind gegenüber den chemischen Giften charakterisiert durch die große Empfindlichkeit gegen Erwärmung, durch die Inkubationszeit der Giftwirkung, d. h. die Zeit bis zum Auftreten der Vergiftungserscheinungen und vor allem durch die Fähigkeit, spezifisches Antitoxin zu bilden, wozu chemisch definierbare Gifte nicht befähigt sind.

Toxoide (Ehrlich). Ungiftige Modifikation der Toxine infolge längeren Aufbewahrens oder $^1/_2$ stündiger Erwärmung auf 65°; bei den T. ist die widerstandsfähige, bindende haptophore Gruppe (s. d.) erhalten und die gegen äußere Einflüsse empfindliche toxophore Gruppe, die die Vergiftung auslöst, zerstört. Man erhält mit den T. Antitoxine, wie mit den unveränderten Toxinen, ferner werden von den T. die Antitoxine ebenso gebunden, wie von den Toxinen. Ähnliche inaktive Modifikationen sind die Agglutinoide, Komplementoide u. a.

Toxon (Ehrlich). Primär relativ ungiftiger Bestandteil des Diphtherietoxins, der die diphtheritische Spätlähmung bei Menschen und Tieren hervorruft; nach Immunisierung mit T. entsteht Antitoxin, welches das Auftreten der Spätlähmungen verhindert.

Toxophore Gruppe (Ehrlich). Die eigentliche giftauslösende Gruppe der Toxine, s. Toxoide und haptophore Gruppe.

TO, TR (R. Koch). Tuberkulinpräparate, hergestellt aus getrockneten und zerriebenen Tuberkelbazillen, die zentrifugiert werden, wobei eine obere klare Flüssigkeit, TO, und ein schleimiger Bodensatz, TR, sich bildet; letzterer soll stark immunisierend wirken, ohne erhebliche Reaktion hervorzurufen.

Tuberkulin (R. Koch). Filtrat von 6—8 Wochen alten Tuberkelbazillenkulturen, das durch Erhitzen auf 100° auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens eingedampft ist (Alttuberkulin).

Tuberkulozidin (Klebs). Durch Reinigung des Tuberkulins dargestelltes Präparat zur Behandlung der Tuberkulose.

Tulase (v. Behring). Impfstoff gegen Tuberkulose, mit Chloralhydrat behandelte Tuberkelbazillen; durch Immunisierung von Tieren entsteht die Antitulase.

Typhusdiagnostikum (Ficker). Haltbare Aufschwemmung von abgetöteten Typhuskulturen zur Gruber-Widalschen Reaktion, ebenso Paratyphus- und Rotzdiagnostikum.

Überempfindlichkeit. Syn. Anaphylaxie. 1. Gegen bakterielle Toxine: gesteigerte Giftempfindlichkeit bei hochimmunisierten Tieren, z. B. bei Tetanus, so daß diese trotz sehr starken Antitoxingehaltes des Blutes durch geringe Giftdosen zugrunde gehen. Die Tuberkulinreaktion beruht auf einer Ü. der Tuberkulösen gegen das Gift der Tuberkelbazillen. 2. Gegen fremdartiges Serum: bei wiederholter Injektion von fremdartigem Serum bei Tieren eintretende Ü. gegen kleine Serummengen, wodurch die Tiere oft plötzlich unter dyspnoischen Erscheinungen (anaphylaktischer Chok) zugrunde gehen (Arthussches Phänomen).

Vakzinebehandlung (Wright). Behandlung chronischer Affektionen (z. B. Staphylokokkeninfektionen) mit abgetöteten Kulturen.

Wassermannsche Reaktion s. Komplementbindung.

Widalsche Reaktion s. Gruber-Widalsche Reaktion.

Zymophore Gruppe (Ehrlich) s. Komplemente und Rezeptoren.

Zytase (Metschnikoff). Von den Leukozyten gebildete bakterizide Stoffe, Syn. Alexine.

Zytolysine, Zytotoxine (Metschnikoff). Stoffe, die im Körper nach Einverleibung von fremden Zellen der verschiedensten Art gebildet werden; nach Injektion von Spermatozoen bilden sich Spermatoxine (spermatozide Substanzen), welche die Geißelbewegung der Spermatozoen zum Stillstand bringen; bei weißen Blutkörperchen Leukotoxin, bei Nierenzellen Nephrotoxin, bei Gehirnzellen Neurotoxin. Die Z. wirken spezifisch, d. h. nur auf die zur Vorbehandlung dienenden Stoffe einer gleichen Tierart; sie bestehen wie die Bakterio- und Hämolysine aus zwei Komponenten: dem Komplement und dem Ambozeptor. Nach Injektion von zytotoxischem Serum bilden sich Antizytotoxine, welche die Wirkung der Z. aufheben, z. B. Antispermatoxine.

Zytophile Gruppe (Ehrlich) s. Ambozeptor.

Literatur*).

Aronson. Untersuchungen über Streptokokken- und Antistreptokokkenserum. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
Arrhénius. Immunochemie. Leipzig 1907.
Aschoff. Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902.
Baginsky. Die Serumtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- und Kaiserin Friedrich-Krankenhaus in Berlin. Berlin 1895.
Bail. Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. Arch. f. Hyg. Bd. LII. 1905; außerdem zahlreiche Arbeiten über Aggressine von Bail und seinen Schülern, besonders im Arch. f. Hyg. u. a. Literaturverzeichnis bei Sauerbeck.
Bassenge und Mayer. Die Schutzimpfung gegen Typhus. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
Baumgarten. Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1899.
— Jahresberichte über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen.
Beck. Über die diagnostische Bedeutung des Kochschen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
v. Behring. Über die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Zentralbl. f. klin. Med. 1888.
— und Nissen. Über bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Serumarten. Zeitschr. f. Hyg. Bd. VIII. 1890.
— und Kitasato. Über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr. 1890.
— Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr. 1890.
— Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1892.
— und Wernicke. Über Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei Diphtherie. Ebenda.
— Über Immunisierung und Heilung von Versuchstieren beim Tetanus. Ebenda.
— Die Blutserumtherapie I, II. Leipzig 1892.

*) Eingehende Literaturangaben über die Theorie der Immunität finden sich bei Aschoff, v. Dungern (Die Antikörper), Jakoby (Immunität und Disposition und ihre experimentellen Grundlagen), Kolle-Wassermann. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. Bd. IV. (Immunität) und Ergänzungsband II. R. Kraus und Levaditi (Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung). Metschnikoff (Immunität), Roemer (Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie), Sachs (Die Hämolysine und zytotoxischen Sera), Weichardt (Jahresberichte über die Ergebnisse der Immunitätsforschung).

v. Behring und Knorr. Über den Immunisierungswert und Heilwert des Tetanusheilserums bei weißen Mäusen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIII. 1893.
— Geschichte der Diphtherie. Leipzig 1893.
— Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Leipzig 1893.
— und Ransom. Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
— — Über Tetanusgift und Tetanusantitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Einzelabteilung des Lehrbuches der allg. Therapie von Eulenburg und Samuel. Wien 1899.
— Wertbestimmung und Verwendung des Tetanusantitoxins in der menschenärztlichen und tierärztlichen Praxis. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Roemer und Ruppel. Tuberkulose. Beiträge zur exp. Therapie. Marburg 1902.
— Ätiologie und ätiologische Therapie des Tetanus. Beiträge zur exp. Therapie. Heft 7. Berlin 1904.
Belfanti und Carbone. Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. Giorn. della R. Akad. di med. di Torin. 1898.
Besredka. De l'antiendotoxine typhique. Annales de l'Inst. Pasteur. 1906.
Bitter. Über die Haffkinesche Schutzimpfung gegen Pest usw. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXX. 1899.
Blumenthal. Über die Veränderungen des Tetanusgiftes im Tierkörper und seine Beziehungen zum Antitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— und Jakob. Zur Serumtherapie des Tetanus. Berl. klin. Wochenschr. 1898.
Bordet. Mode d'action des sérums préventifs. Annales de l'Institut Pasteur. 1890.
— Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique. Dieselbe Zeitschr. 1897.
— Le mécanisme de l'agglutination. Dieselbe Zeitschr. 1899.
— Les Sérums hémolytiques. Dieselbe Zeitschr. 1900.
— Sur le mode d'action des sérums cytolytiques. Dieselbe Zeitschr. 1901.
Brieger und Ehrlich. Über Übertragung von Immunität durch Milch. Deutsche med. Wochenschr. 1892.
— und Ehrlich. Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIII. 1893.
— und Cohn. Beiträge zur Konzentrierung der gegen Wundstarrkrampf schützenden Substanz aus der Milch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XV. 1893.
— und Boer. Über Antitoxine und Toxine. Zeitschr. f. Hyg. 1896.
— — Über die Toxine der Diphtherie u. des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
— und Mayer. Zur Gewinnung spezifischer Substanzen aus Typhusbazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
Bruck. Beiträge zur Kenntsis der Antitoxinbildung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVI. 1904.
— Experimentelle Beiträge zur Theorie der Immunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVI. 1904.
Buchner, H. Über bakterientötende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. V und VI. 1889.
— Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und des Blutserums. Arch. f. Hyg. Bd. X. 1890.
— Die chemische Reizbarkeit der Leukozyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890.
— Über Bakteriengifte und Gegengifte. Münch. med. Wochenschr. 1893.
— Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Ebendaselbst.
Calmette. Die tierischen Gifte und ihre antitoxische Serumtherapie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Ergänzungsband II.
Casper. Immunität bei Maul- und Klauenseuche. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.

Chantemesse. Serothérapie de la fièvre typhoide. Paris 1907.
Citron. Immunisierung gegen Schweineseuche. Zeitschr. f. Hyg. Bd. LII. 1906.
— und Pütz. Immunisierung gegen Hühnercholera, Wild- und Schweineseuche mit Bakterienextrakten. Zeitschr. f. Hyg. Bd. LVI. 1907.
— Die Technik der Bordet-Gengouschen Komplementbindungsmethode in ihrer Anwendung zur Serodiagnostik der Infektionskrankheiten, speziell der Syphilis. Handb. von Kraus-Levaditi. Bd. II. (Großes Literaturverzeichnis.)
Cole. Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVI. 1904.
Conradi. Bakterizidie und Milzbrandinfektion. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXIV. 1900.
— Über die Bildung bakterizider Stoffe bei der Autolyse. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. I. 1901.
Cornet und A. Meyer. Immunität bei Tuberkulose. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Denys und van de Velde. Sur la production d'une antileukocidine chez les lapins vaccinés contre le staphylocoque pyogène. La Cellule XI.
Deutsch und Feistmantel. Die Impfstoffe und Sera. Leipzig 1903.
Dieudonné. Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum usw. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt. Bd. XIII. 1897.
— Immunität bei Pest. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV und Ergänzungsband II.
— Steigerung der Agglutininbildung durch nichtspezifische Stoffe. Med. Klin. 1906.
Doenitz. Über das Antitoxin des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
— Bericht über die Tätigkeit des kgl. Institutes für Serumforschung. Klin. Jahrb. Bd. VII. 1900.
— Über die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums. Arch. de Pharmakol. 1899.
— Die Immunität. Deutsche Klinik. Bd. I. 1903.
— Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Doerr. Über Aggressine. Wien. klin. Wochenschr. 1906.
— Die Anaphylaxie. Handbuch von Kraus-Levaditi. Bd. II. 1909.
— Der gegenwärtige Stand der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Referate 1910 (Literaturübersicht).
Dunbar. Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers. München und Berlin 1903.
v. Dungern. Spezifisches Immunserum gegen Epithel. Münch. med. Wochenschrift. 1899.
— Beiträge zur Immunitätslehre. Dieselbe Zeitschrift. 1900.
— Die Antikörper. Jena 1903.
Ehrlich, P. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. 1. Über Rizin. 2. Über Abrin. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
— Über Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1892.
— und Wassermann. Über die Gewinnung der Diphtherie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.
— Kossel und Wassermann. Über Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschr. d. Med. 1897.
— Wertbestimmung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrb. 1897.
— Über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— und Morgenroth. Über Hämolysine. I.—IV. Berl. klin. Wochenschr. 1899, 1900, 1901.
— Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung. Festschrift Leyden. 1902.
— und Sachs. Über die Vielheit des Komplements des Serums. Berl. klin. Wochenschr. 1902.

Ehrlich, P. Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904. (Arbeiten von Ehrlich und seinen Schülern.)
— und Morgenroth. Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie. Handb. von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— Über Partialfunktionen der Zelle. Münch. med. Wochenschr. 1909.
— Chemotherapie von Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1910.
— und Hata. Die experimentelle Therapie der Spirillosen. Springer, Berlin 1910.
Eisenberg. Über neue Wege und neue Probleme in der Immunitätslehre. Zentralbl. f. Bakter. Orig.-Bd. LV. 1907.
Emmerich und Fowitzky. Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen croupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1891.
— und Mastbaum. Die Ursache der Immunität, die Heilung von Infektionskrankheiten, speziell des Rotlaufs der Schweine und ein neues Schutzimpfungsverfahren gegen diese Krankheit. Arch. f. Hyg. 1891.
— und Tsuboi. Versuch der Immunisierung von Schweinen gegen Rotlauf. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1893.
— und Loew. Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXI. 1899.
Flügge. Grundriß der Hygiene. 6. Auflage. Leipzig 1908.
v. Fodor. Über die Alkalizität des Blutes und Infektion. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XVII. 1895.
Fraenkel, C. Immunisierungsversuche bei Diphtherie. Berl. klin. Wochenschr. 1890.
— und Sobernheim. Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundschau. 1894.
Friedberger. Die bakteriziden Sera. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— Über die Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera durch intravenöse Injektion minimaler Mengen abgetöteter Vibrionen. Festschrift für Leyden. Berlin 1902.
— und Moreschi. Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. XXXIX. 1905.
— — Beitrag zur aktiven Immunisierung der Menschen gegen Typhus. Zentralbl. f. Bakteriol. Refer. Bd. XXXVIII. 1906. Beilage.
— — Serumfeste Typhusbazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
— Anaphylaxis. Zahlreiche Arbeiten in der Zeitschrift für Immunitätsforschung. 1909 u. 1910.
Friedemann. Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Anaphylaxis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1909. Außerdem zahlreiche weitere Arbeiten über Anaphylaxis in derselben Zeitschrift. 1909 u. 1910.
— Taschenbuch der Immunitätslehre. Leipzig, Barth, 1910.
Gengou. Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des serums normaux. Annales de l'Inst. Pasteur. 1901.
— Sur les sensibilisatrices des sérums actifs. Dieselbe Zeitschrift. 1902.
Graßberger und Schattenfroh. Über das Rauschbrandgift und ein antitoxisches Serum. Leipzig u. Wien 1904.
Gruber und Durham. Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbazillus. Münch. med. Wochenschr. 1896.
— Über aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus usw. Wiener klin. Wochenschr. 1896.
— Beiträge zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschrift. 1897.
— Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Wochenschr. 1899.
— Zur Theorie der Antikörper. I. Über die Antitoxinimmunität. II. Über Bakteriolyse und Hämolyse. Münch. med. Wochenschr. 1901.

Gruber. Toxin und Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. 1903.
— und Futaki. Seroaktivität und Phagozytose. Münch. med. Wochenschr. 1906.
— — Über die Resistenz gegen Milzbrand. Dieselbe Zeitschrift. 1907.
— — Weitere Mitteilungen über die Resistenz gegen Milzbrand. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
Haffkine. The plague prophylactic. Indian Medical Gazette. 1897.
Hahn, M. Über die Beziehung der Leukozyten zur bakteriziden Wirkung des Blutes. Arch. f. Hyg. Bd. XXV. 1896.
— Über die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukozytose. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXVIII. 1897.
— Immunisierungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1897.
— und Trommsdorff. Über Agglutinine. Münch. med. Wochenschr. 1900.
— Natürliche Immunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— Über Endotoxine. Münch. med. Wochenschr. 1907.
Heim. Blut, Körperzellen und Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1901.
— Zytoseroprophylaxe und Pneumonieinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1908.
— Erschließung ergiebiger Quellen von Schutzstoffen. Münch. med. Wochenschr. 1909.
Hetsch. Choleraimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Jakoby. Immunität und Disposition und ihre experimentellen Grundlagen. Wiesbaden 1906.
Joest. Immunität bei Schweineseuche und Schweinepest. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Kitasato. Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschr. f. Hyg. Bd. X. 1891.
Kitt. Immunität und Schutzimpfungen bei Geflügelcholera.
— Immunität und Schutzimpfung bei Septicaemia haemorrhagica.
— Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand der Rinder. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Knorr. Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschrift. Marburg 1895.
— Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper usw. Fortschritte der Medizin. 1897.
— Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. Münch. med. Wochenschr. 1898.
— Die Tetanuserkrankung und ihre Bekämpfung. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. X. 1898.
Koch, R. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1890.
— Über neue Tuberkulinpräparate. Dieselbe Zeitschrift. 1897.
— Berichte über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
— Über die Agglutination des Tuberkelbazillus und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
Köhler. Das Agglutinationsphänomen. Klinisches Jahrbuch. Bd. VIII. 1901. (Literaturübersicht.)
Kolle. Die aktive Immunisierung gegen Cholera nach Haffkines Verfahren in Indien ausgeführt. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XII. 1896.
— Zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Cholera. Ebendaselbst.
— Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
— und Turner. Über Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXIX. 1899.
— Beiträge zur Serotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1899.
— und Martini. Über Pest. Deutsche med. Wochenschr. 1902.

Kolle und Martini. Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums. Klin. Jahrb. Bd. IX. 1902.
— Aktive Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— und Otto. Untersuchungen über die Pestimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLV. 1904.
— Hetsch und Otto. Weitere Untersuchungen über Pest, im besondern über Pestimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVIII. 1904.
— Über den Stand der Typhusschutzimpfungsfrage auf Grund der neuesten Untersuchungen. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
— und Hetsch. Experimentelle Bakteriologie. Berlin und Wien 1906.
— und Wassermann. Untersuchungen über Meningokokken. Klin. Jahrb. 1906.
— und Strong. Über Schutzimpfungen des Menschen mit lebender abgeschwächter Pestkultur (Pestvakzination). Deutsche med. Wochenschr. 1906.
— Die Serumtherapie und Serumprophylaxis bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1907.
— Zur Frage der Serumtherapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschr. 1909.
Kossel, H. Die Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum. Berlin 1895.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berl. klin. Wochenschr. 1898.
Kraus, R. Über spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten von Cholera usw. Wien. klin. Wochenschr. 1897.
— Über die diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge. Wien. med. Wochenschr. 1901.
— und Clairmont. Über Hämolysine und Antihämolysine. Wien. klin. Wochenschrift. 1900.
— und Ludwig. Über Bakteriohämagglutinine und Antihämagglutinine. Wien. klin. Wochenschr. 1902.
— Über spezifische Niederschläge (Präzipitine). Hand. von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— und Lipschütz. Über Bakterienhämolysine und Antihämolysine. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVI. 1904.
— und Doerr. Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie und bazillären Dysenterie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. LV. 1906.
— und Levaditi. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Jena 1907 und 1909.
— und Ruß. Über Toxine und Antitoxine der Choleravibrionen. Zentralbl. f. Bakter. Or. Bd. XLV. 1907.
Kretz. Die Anwendung der Bakteriologie in der praktischen Medizin. Wien 1903.
Kruse. Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihr Erreger. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Dieselbe Zeitschrift. 1903.
Kuhn. Weitere Beobachtungen über die Ergebnisse der Typhus-Schutzimpfung. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1907.
Landmann. Über eine neue Methode der Tuberkulose-Toxin-Behandlung. Hyg. Rundsch. 1900.
Landsteiner. Über die Wirkung des Choleraserums außerhalb des Tierkörpers. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXIII. 1898.
— Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXV. 1899.
— Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. klin. Wochenschr. 1901.
— Über Serumagglutinine. Münch. med. Wochenschr. 1902.
Lentz. Dysenterie. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Bd. II. Jena 1902.
— Immunität bei Typhus.

Lentz. Immunität bei Ruhr. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Levaditi. Antitoxische Prozesse. Jena 1905.
Levy, E. Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmaßregeln. Handb. d. ges. Therapie von Penzoldt-Stinking. Jena 1909.
von Lingelsheim. Immunität bei Tetanus.
— Streptokokkenimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Lipstein. Über Immunisierung mit Diphtheriebazillen. Deutsche med. Wochenschrift. 1902.
Loeffler und Abel. Über die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coliimmuner Tiere. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XIX. 1896.
— und Frosch. Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Festschrift für R. Koch. Jena 1904 und Deutsche med. Wochenschr. 1909.
— Über die Veränderung der Pathogenität und Virulenz usw. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
Loehlein. Über Wrights Opsonine und seine therapeutischen Bestrebungen bei Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1907.
Lorenz. Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerotlauf mit Anwendung eines aus Blutserum immunisierter Tiere hergestellten Impfpräparates. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XV. 1894.
— Die Bekämpfung des Schweinerotlaufs durch Schutzimpfung. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XX. 1896.
Lubarsch. Untersuchungen über die Ursache der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891.
Lüdke. Zur Spezifizität der Antikörper. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXVIII. 1905.
— Die Bedeutung der Immunitätsforschung für die innere Klinik. Weichardts Jahresbericht. Bd. V. 1. Abt. 1910.
Lustig und Galeotti. Schutzimpfung gegen Beulenpest. Deutsche med. Wochenschrift. 1897.
Macfadyen und Rowland. Über die intrazellulären Toxine. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXV. 1904.
Madsen. Über Tetanolysin. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXII. 1899.
— Über Heilversuche im Reagenzglase. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXII. 1899.
— Diphtherieantitoxin. Handbuch von Kraus-Levaditi. Bd. II.
Malkoff. Beitrag zur Frage der Agglutination der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
Marmorek. Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895.
— Die Arteinheit der für den Menschen pathogenen Streptokokken. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
Marx. Die Wertbestimmung des Schweinerotlaufserums. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1901.
— Über die tetanusgiftneutralisierende Eigenschaft des Gehirns. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XL. 1902.
— Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe. Bibliothek von Coler. 2. Aufl. 1907.
— Lyssaimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Meier, G. Komplementbindung mit besonderer Berücksichtigung ihrer praktischen Bedeutung. Weichardts Jahresbericht. Bd. V. 1. Abt. 1910. (Literatur über Wassermannsche Reaktion.)
Menzer. Serumbehandlung bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. XLVII. 1902.
— Das Antistreptokokkenserum in der ärztlichen Praxis. Berliner Klinik. 1906. Heft 26.
Metschnikoff. Études sur l'immunité. Annales de l'Institut Pasteur. 1891 und 1892.

Metschnikoff. L'état actuel de la question de l'immunité. Dieselbe Zeitschrift. 1894.
— Roux et Taurelli-Salimbeni. Toxine et antitoxine cholérique. Dieselbe Zeitschrift. 1896.
— Sur la peste bubonique. Dieselbe Zeitschrift. 1897.
— Immunität. Weyls Handbuch der Hygiene. Jena 1897.
— Immunität bei Infektionskrankheiten. Übersetzung von E. Meyer. Jena 1902.
— Die Lehre von den Phagozyten und deren experimentelle Grundlagen. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— Bericht über die im Laufe der letzten Dezennien erlangten Fortschritte in der Lehre über die Immunität. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. XI. Jahrgang. 1907.
Meyer und Ransom. Untersuchungen über den Tetanus. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIX. 1903.
Michaelis. Die Bedeutung der Präzipitine, Hämolysine und Zytotoxine für die Klinik. Deutsche Klinik. Bd. XI. 1907.
Moreschi. Zur Lehre von den Antikomplementen. Berl. klin. Wochenschr. 1905 und 1906.
Morgenroth. Über die Antikörper der Labenzyme. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXVI. 1899.
— Zur Kenntnis des Tetanus des Frosches. Arch. intern. de Pharmacodyn. T. 7. 1900.
— Toxine und Toxoide. Eulenburgs Realenzyklopädie. Bd. VIII.
— Über die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren durch Seruminjektion. Münch. med. Wochenschr. 1902.
— und Sachs. Über die Komplettierbarkeit der Ambozeptoren. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
— Die Vererbungsfrage in der Immunitätslehre. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— und Halberstädter. Komplementbindung als serodiagnostische Methode. Deutsche Klinik. Bd. XII. 1909.
Moro, E. Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. Bd. XIV. 1910. (Literaturverzeichnis.)
Moser. Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum. Wien. klin. Wochenschr. 1902.
Much. Immunität und Immunitätsreaktionen. Mitteilungen aus den Hamburger Staatskrankenanstalten. Bd. IX. 1909.
Müller, P. Über den Einfluß künstlicher Stoffwechselalterationen auf die Produktion der Antikörper. Arch. f. Hyg. Bd. LI. 1904.
— Vorlesungen über Infektion und Immunität. 3. Aufl. Jena 1910.
— Technik der serodiagnostischen Methoden. 3. Aufl. Jena 1910.
Neisser, M. Über die Vielheit der im normalen Serum vorkommenden Antikörper. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— und Lubowski. Läßt sich durch Einspritzung von agglutinierten Typhusbazillen eine Agglutininproduktion hervorrufen? Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXX. 1901.
— und Wechsberg. Über die Wirkungsart bakterizider Sera. Münch. med. Wochenschr. 1901.
— — Über das Staphylotoxin. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXII. 1901.
— Bakterzide Reagenzglasversuche in Ehrlich. Gesammelte Arbeiten.
— und Shiga. Über freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriekranken. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
— Staphylokokkenimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— und Sachs. Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1905 und 1906.
Neufeld. Über die Agglutination der Pneumokokken und über die Theorie der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVI. 1902.

Neufeld und Rimpau. Weitere Mitteilungen über die Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken. Zeitschr. f. Hyg. Bd. LI. 1905.
— und Hüne. Untersuchungen über bakterizide Immunität und Phagozytose. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt. Bd. XXV. 1907.
— Über die Ursachen der Phagozytose. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXVII. 1907.
— Opsonine und Bakteriotropine. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Ergänzungsband II. 1908.
Oppenheimer. Toxine und Antitoxine. Jena 1904.
Otto. Die staatliche Prüfung der Heilsera. Jena 1906.
— Das Theobald-Smithsche Phänomen der Serumüberempfindlichkeit. Gedenkschrift für Leuthold. Berlin 1906.
— Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1907.
— Über Anaphylaxie und Serumkrankheit. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Ergänzungsband II. 1908.
Paltauf. Die Agglutination. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— Über neuere Immunisierungsverfahren. Bericht über den 14. internationalen Kongreß für Hygiene. Bd. II. Berlin 1908.
Petruschky. Die wissenschaftlichen Grundlagen und die bisherigen Ergebnisse der Serumtherapie. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Leipzig 1898.
— Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Referat erstattet auf der 71. Naturforscherversammlung.
Pfaundler. Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbazillen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXIII. 1898.
— Spezielle Immunitätslehre betr. Bact. coli. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Pfeiffer, R. und Wassermann. Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIV. 1893.
— und Issaeff. Über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XVII. 1894.
— Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera mit Hilfe der Immunisierung. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XIX. 1895.
— Über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
— Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XX. 1895.
— Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
— und Vagedes. Beiträge zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen. Zentralbl. f. Bakt. 1896.
— und Kolle. Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und im Reagenzglase. Zentralblatt f. Bakt. 1896.
— — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
— und Marx. Untersuchungen über die Bildungsstätte der Choleraantikörper. Deutsche med. Wochenschr. 1898 und Zeitschrift f. Hyg. Bd. XXVII. 1898.
— — Über Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Über die immunisierende Wirkung mit Choleraambozeptoren beladener Choleravibrionen. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— und Friedberger. Über die im normalen Ziegenserum enthaltenen bakteriolytischen Stoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Wirkung und Art der aktiven Substanzen der präventiven und antitoxischen Sera. Zentralbl. f. Bakt. (Referate). Bd. XXXV. 1904.
— und Friedberger. Über antibakteriolytische (antagonistische) Substanzen normaler Sera. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
— und Moreschi. Über scheinbare antikomplementäre und Antiambozeptorwirkung präzipitierender Sera im Tierkörper. Berl. klin. Wochenschr. 1906.

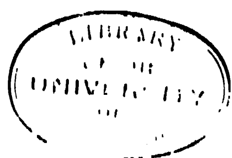
Pfeiffer, R. und Bessau, G. Zur Frage der Antiendotoxine bei Typhus abdominalis. Zentralbl. f. Bakt. Bd. LVI. 1910.
v. Pirquet und Schick. Die Serumkrankheit. Wien 1905.
— — Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münch. med. Wochenschrift. 1906.
— Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Leipzig und Wien 1907.
— Allergie. Berlin 1910.
Plaut, F. Die Wassermannsche Serodiagnostik der Syphilis in ihrer Anwendung auf die Psychiatrie. Jena 1909.
Preisz. Immunität beim Rotlauf der Schweine. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Radziewsky. Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infektion. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII. 1901.
Ransom. Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
— Das Schicksal des Tetanusgiftes nach seiner intestinalen Einverleibung. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Die Verteilung von Tetanusgift und Tetanusantitoxin im lebenden tierischen Körper. Berl. klin. Wochenschr. 1901.
Richet und Portier. De l'action anaphylactique de certains venins. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1902. Ref. Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. Bd. III.
Roemer, P. Experimentelle Untersuchungen über Abrin- (Jequiritol-) Immunität. Arch. f. Ophthalm. Bd. LII. 1901.
— Experimentelle Grundlagen für klinische Versuche einer Serumtherapie des Ulcus corneae nach Untersuchungen über Pneumokokkenimmunität. Archiv f. Ophthalm. Bd. LV. 1902.
— Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die medizinischen Wissenschaften. Wien 1904.
— P. H. und Joseph, K. Experimentelle Tuberkulosestudien. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose von Brauer. Bd. XVII. 1910.
Roeßle, R. Fortschritte der Zytotoxinforschung. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. Wiesbaden 1910.
Rostoski. Über den Wert der Präzipitine als Unterscheidungsmittel für Eiweißkörper. Münch. med. Wochenschr. 1902.
Roux et Yersin. Contribution à l'étude de la diphthérie. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888 und 1889.
— et Vaillard. Contribution à l'étude du tétanus. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893.
— Sur les sérums antitoxiques. Communication faite au congrès de Budapest. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894.
— et Martin. Étude de la diphthérie (sérum-thérapie). Ebendaselbst.
— — et Chaillou. 300 cas de diphthérie traités par le sérum antidiphthérique. Ebendaselbst.
— et Borrel. Tétanos cérébral. Ann. de l'Inst. Pasteur. Bd. XII. 1898.
Ruppel. Über die Immunisierung gegen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1910.
Sachs, H. Immunisierungsversuche mit immunkörperbeladenen Erythrozyten. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXX. 1901.
— Gibt es einheitliche Alexinwirkungen? Berl. klin. Wochenschr. 1902.
— Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. Jahrg. 7. 1902.
— Die Zytotoxine des Blutserums. Biochem. Zentralbl. 1903.
— Die Hämolysine und die zytotoxischen Sera. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. Bd. XI. 1907.
— Fortschritte der Zytotoxinforschung. Ebendaselbst. Bd. XIII. 1910.
— Hämolysine und Zytotoxine des Blutserums. Handbuch von Kraus-Levaditi. Bd. II. 1909. (Großes Literaturverzeichnis.)

Sachs, H. Spezifische Bindung und Antikörper. Handbuch der Biochemie. Bd. II. Jena 1909.
Sauerbeck. Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsfrage. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. Bd. XI. 1907. (Großes Literaturverzeichnis.)
Schattenfroh. Über die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukozyten. Arch. f. Hyg. Bd. XXXI. 1898.
— Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leukozyten. Arch. f. Hyg. Bd. XXXV. 1899.
— Über spezifische Blutveränderungen nach Harninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1901.
Schneider, R. Die bakterizide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Leukozyten. Arch. f. Hyg. Bd. LXX. 1910.
Schüder. Die Tollwut in Deutschland und ihre Bekämpfung. Festschrift für R. Koch. Jena 1904.
Schütze, A. Beiträge zur Kenntnis der zellenlösenden Sera. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Über ein biologisches Verfahren zur Differenzierung der Eiweißstoffe verschiedener Milcharten. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVI. 1901.
— Über Antilaktoserum. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
Shiga. Studien über die epidemische Dysenterie in Japan. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Über aktive Immunisierung von Menschen gegen Typhusbazillen. Berl. klin. Wochenschr. 1904.
— Über Versuche zur Schutzimpfung gegen Ruhr. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
Sobernheim. Beobachtungen über das Auftreten spezifischer Schutzstoffe im Blute von Cholerarekonvaleszenten. Hyg. Rundsch. 1895.
— Experimentelle Untersuchungen über die Frage der aktiven und passiven Milzbrandimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXV. 1898.
— Untersuchungen über aktive und passive Milzbrandimmunität. Berl. klin. Wochenschr. 1898 und Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXIX. 1899.
— Über ein neues Verfahren der Schutzimpfung gegen Milzbrand. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
— Immunität bei Milzbrand.
— Immunität bei Rinderpest. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Sticker, G. Die Pest. A. Töpelmann, Gießen 1910.
Tavel. Mitteilungen aus dem bakteriologischen Laboratorium und aus dem Schweizerischen Serum- und Impfinstitut. Schweiz. Korr.-Blatt. 1899.
— Krumbein und Glücksmann. Über Pestvakzins. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1902.
— Über die Wirkung des Antistreptokokkenserums. Klin. therap. Wochenschr. 1902.
— Experimentelles und Klinisches über das polyvalente Antistreptokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
Tchistowitch. Étude sur les propriétés du sang des animaux injectés de sang ou de sérum d'une autre espèce animale. Arch. russ. de Path. 1899.
Töpffer und Jaffé. Untersuchungen über die Bakterizidie in vitro und im Tierversuch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. LII. 1906.
Trommsdorff. Über Gewöhnung von Bakterien an Alexine. Arch. f. Hyg. Bd. XXXIX. 1901.
— Über den Alexingehalt normaler und pathologischer menschlicher Blutsera. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXII. 1902.
— Experimentelle Studien über die Ursachen der durch verschiedene Schädlichkeiten bedingten Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen Infektion. Arch. f. Hyg. Bd. LIX. 1906.
Uhlenhuth. Das biologische Verfahren zur Erkennung und Unterscheidung von Menschen- und Tierblut, sowie anderen Eiweißsubstanzen und seine Anwendung in der forensischen Praxis. Jena 1905.

Uhlenhuth. Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Kochs Festschrift. Jena 1903.
— Über die Entwicklung und den jetzigen Stand der biologischen Blutdifferenzierung. Berlin 1907.
— und Weidanz. Technik und Methodik des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens. Jena 1910. (Großes Literaturverzeichnis.)
Wassermann, A. Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIV. 1893.
— Über die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIX. 1895.
— Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXII. 1896.
— Über eine neue Art von Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1898.
— Weitere Mitteilungen über Seitenkettenimmunität. Ebendaselbst.
— und Takaki. Über tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Zentralnervensystems. Ebendaselbst.
— Über neue Versuche auf dem Gebiete der Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der natürlichen und künstlichen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII. 1901.
— und Schütze. Über eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Berl. klin. Wochenschr. 1901.
— und Ostertag. Über Immunisierungsversuche gegenüber Schweineseuchebakterien. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. XIII. 1902.
— Über eine neue Art von Diphtherieserum. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
— Entstehung und Wirkungsweise der aktiven Stoffe im Immunserum. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXV (Referate). 1904.
— Experimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift für R. Koch. Jena 1904.
— und Ostertag. Über polyvalente (multipartiale) Sera mit besonderer Berücksichtigung der Immunität gegenüber den Erregern der Schweineseuche. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVII. 1904.
— Antitoxische Sera. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— und Citron. Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 15.
— — Über die Immunisierung mit Exsudaten und Bakterienextrakten. Zentralbl. f. Bakt. Or. Bd. XL. 1905.
— und Bruck. Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
— Neisser, A. und Bruck. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Ebenda.
— und Meier, G. Die Serodiagnostik der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1910.
— Leuchs, J. und Wassermann, M. Hämolysine, Zytotoxine und Präzipitine. Leipzig, Barth, 1910.
Wassermann, Neisser, A., Bruck und Schucht. Weitere Mitteilungen über den Nachweis spezifisch-luetischer Substanzen durch Komplementverankerung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. LV. 1906.
— und Plaut. Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern Deutsche med. Wochenschr. 1906.
Wechsberg. Über bakterizide Heilsera. Wien. klin. Rundschau. 1901.
— Zur Lehre von der natürlichen Immunität und über bakterizide Heilsera. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXIX. 1902.
— Über die Wirkung bakterizider Immunsera. Wien. klin. Wochenschr. 1902.
Weichardt. Recherches sur l'antispermotoxine. Annales de l'Inst. Pasteur. Bd. XV. 1901.

Weichardt. Serologische Studien auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. Stuttgart 1906.
— Über das Ermüdungstoxin und dessen Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. 1905 und 1906.
— Studien über einen neuen Hemmungskörper. Münch. med. Wochenschr. 1906.
— Zur Serumbehandlung des Heufiebers. Berl. klin. Wochenschr. 1906.
— Weitere Studien mit dem Eiweißabspaltungsantigen vom Ermüdungstoxincharakter — Kenotoxin — und seinem Antikörper. Münch. med. Wochenschr. 1907.
— Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. Jahrg. 1905 ff. Stuttgart, F. Enke.
— Über Ermüdungsstoffe. Stuttgart 1910.
— Über Anaphylaxie im Lichte moderner eiweißchemischer Betrachtungsweisen. Würzb. Abhandl. Bd. XI. 1910.
Weichselbaum. Pneumokokkenimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Weil. Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Hühnercholera. Arch. f. Hyg. Bd. LII. 1905.
Weisbeck. Wie gewinnen wir Blutserum zu Heilzwecken von menschlichen Rekonvaleszenten? Münch. med. Wochenschr. 1899.
Wernicke. Ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis des Loefflerschen Diphtheriebazillus und zur Blutserumtherapie. Arch. f. Hyg. Bd. XVIII. 1893.
— Über die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherieimmunität. Festschrift. Berlin 1895.
— Die Immunität bei Diphtherie. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Widal. Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. La Semaine médicale. 1896.
Wladimiroff. Immunität bei Rotz (Malleïn).
— Immunität bei Spirochätenerkrankungen. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Wolff-Eisner, A. Untersuchungen über einige Immunitätsfragen. Berl. klin. Wochenschr. 1904.
— Über Eiweißimmunität und ihre Beziehungen zur Serumkrankheit. Zentralbl. f. Bakter. Or.-Bd. XL. 1906.
— Über die Grundgesetze der Immunität. Zentralbl. f. Bakter. Or.-Bd. XL. 1906.
— Die Ophthalmo- und Kutandiagnose der Tuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. Bd. IX. 1908.
— Handbuch der Serumtherapie. München 1910.
— Klinische Immunitätslehre und Serodiagnostik. Jena 1910.
Wright, A. E. The opsonic theory. The Practitioner 1906; außerdem zahlreiche Arbeiten in The Lancet u. a. (Literatur bei Sauerbeck.)
— Kurze Abhandlung über Antityphusinokulationen. Jena 1906.
— Studien über Immunisierung und ihre Anwendung in der Diagnose und Behandlung von Bakterieninfektionen. Jena 1909.

Sachregister.



3. **Beitrag zur Kenntnis der Vogel- u. Fischtrypanosomen Kameruns** (Zupitza). 40 S. mit 6 Tafeln. 1909. M. 4.—.
4. **Über die „Verruga Peruviana“** (Bindo de Vecchi). 38 S. mit 1 farb. Tafel. 1909. M. 2.—.
5. **Zur Kenntnis der Orientbeule und ihres Erregers** (Bettmann und v. Wasielewski). 56 S. mit 5 Tafeln. 1909. M. 4.—.
6. **Verhandlungen der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft.** 2. Tagung am 6. und 7. April 1909. 203 S. mit 10 Abbild. 1909. M. 3.50.
7. **Die pathologische Anatomie der Amöbiasis verglichen mit anderen Formen von Dysenterie** (Kuenen). 67 S. mit 5 Tafeln. 1909. M. 5.25.

Die Beihefte zu Bd. XIV, 1910 (721 S. m. 14 Tafeln), Preis M. 22.—, enthalten:

1. **Zur Pathologie des Hinterlandes von Südkamerun** (Külz). 35 S. mit einer Kartenskizze. 1910. Einzelpreis M. 1.50.
2. **Zur Pathologie und Therapie des Pappataciflebers** (Franz und Kolář). 26 S. 1910. M. —.75.
3. **Beriberi-Forschungen in den Niederländisch-Ostindischen Kolonien, besonders in bezug auf Prophylaxis und Heilung** (Hulshoff Pol). 38 S. 1910. M. 1.—.
4. **Über die Morphologie und den Entwicklungskreis der bei Kranken Kalabriens und Siziliens beobachteten Leishmania** (Visentini). 15 S. mit 1 farb. Taf. 1910. M. 1.50.
5. **Beiträge zur Medizin in China mit besonderer Berücksichtigung der Tropenpathologie** (Olpp). 144 S. mit 39 Abb. 1910. M. 4.50.
6. **Morphologische und experimentelle Studien über ein neues, bei Rindern in Uruguay (Südamerika) gefundenes Trypanosoma** (Peter). 40 S. mit 1 Tafel. 1910. M. 1.50.
7. **Über das ostafrikanische Küstenfieber der Rinder** (Mayer). 24 S. M. 1.75.
8. **Ätiologie der Beriberi** (Schaumann). 397 S. mit 39 Abb. auf 12 Tafeln. 1910. M. 15.—.

Handbuch der Tropenkrankheiten. Unter Mitwirkung von Prof. Dr. A. Baelz (Tokio), Prof. Dr. P. W. Basset-Smith (Haslar), Dr. P. van Brero (Lawang) usw., herausg. von Prof. Dr. Carl Mense (Cassel). 3 Bände. 1668 S. mit 565 Abb. im Text und auf 40 teils farbigen Tafeln. 1905—1906. M. 56.—, geb. M. 60.50.

Literarisches Zentralblatt: Keine Nation kann diesem Sammelwerk ein gleich bedeutendes an die Seite setzen, das auf alle einschlägigen Fragen in wahrhaft mustergültiger Form Antwort gibt.

Deutsche Med. Wochenschrift, 1907: Die Ausstattung des Buches ist so vortrefflich wie die der früheren Bände. So ist denn das groß angelegte Werk, das den augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse von den Tropenkrankheiten in Darstellungen von Autoren, die an der Erforschung der betreffenden Krankheiten hervorragenden Anteil genommen haben, wiedergibt, vollendet und wird voraussichtlich für eine geraume Zeit ein „standard work“ in der internationalen Literatur auf dem Gebiete der Tropenmedizin bilden, und der verdienstvolle Herausgeber ist zu ihrem Gelingen zu beglückwünschen.

Deutsches Kolonialblatt: Was von dem ersten Bande an dieser Stelle gesagt ist, das läßt sich dem zweiten Bande auch nachrühmen. Wir haben es hier mit einem so umfassenden und ausführlichen Sammelwerk zu tun, wie es bisher auf diesem Spezialgebiet der medizinischen Wissenschaft nicht bestand. Für seine Gediegenheit und Wissenschaftlichkeit sprechen die Namen der Mitarbeiter, unter denen sich die bedeutendsten Kenner tropischer Krankheiten befinden. Auch die Illustration des Buches ist ganz vorzüglich.

Handbuch der Hygiene. Unter Mitwirkung von vielen Fachgelehrten herausgegeben von Dr. Th. Weyl. 10 Bände und Supplement-Bände 1895—1904. M. 165.—, geb. M. 191.50.

(Ging aus dem Verlage von G. Fischer, Jena, an mich über.)
Einzelne Bände werden zu den hierfür festgesetzten Einzelpreisen geliefert. Prospekt steht zu Diensten.

Brickner, W. M., E. Moschcowitz, H. M. Hays, 700 diagnostisch-therapeut. Ratschläge für die chirurgische Praxis. Deutsche Übersetzung nach der 3. amerikanischen Auflage von Dr. Ernst Schümann. IV, 150 Seiten. 1910. geb. M. 4.—.

Das Buch ist nach der 3. Auflage des amerikanischen Originals bearbeitet und verfolgt ausschließlich praktischen Zweck. Es bietet dem Leser eine Fülle von diagnostischen Anhaltspunkten und therapeutischen Regeln, die den Gewinn einer sehr ausgedehnten, chirurgischen Erfahrung darstellen. Gerade diese praktischen Winke machen das Buch wertvoll.

Dönitz, W., Die wirtschaftlich wichtigen Zecken, mit besonderer Berücksichtigung Afrikas. VIII, 127 S. mit 38 Abb. auf 6 Taf. 1907. M. 5.—, geb. M. 5.80.

Wiener Klinische Wochenschrift: Das Buch besitzt alle Vorzüge eines klar geschriebenen Werkes, das den Zweck verfolgt, nicht nur dem Fachmanne zu dienen, sondern auch jenem Teile der Mediziner, die diesem wichtigen Gebiete Interesse entgegenbringen.

Deitzke, Prof. Dr. H., Taschenbuch der pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 83 Seiten. 1907. Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.40.

Das Büchlein ist bestimmt für Studenten, Medizinalpraktikanten und solche Ärzte (insbesondere Krankenkassenärzte), welche die für sie in Betracht kommenden Untersuchungen selbst ausführen wollen. Es bringt daher nur eine beschränkte Auswahl brauchbarer und tunlichst einfacher Methoden, auch ist die elementare Technik ausführlich behandelt.

Prowazek, Dr. S. von, Taschenbuch der mikroskopischen Technik der Protistenuntersuchung. 2. umgearb. Auflage. 87 Seiten. 1909. Gebunden und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.50.

Deutsche Mediz. Wochenschrift: Das von dem bekannten Protozoenforscher in erster Linie für Mediziner geschriebene Taschenbüchlein enthält eine gute Zusammenstellung der Untersuchungsmethoden der wichtigsten, vor allem aber der pathogenen Protozoen ... Jeder, der sich mit Protozoenuntersuchungen beschäftigen will, findet in dem Büchlein das Wissenswerteste über Untersuchungsmethoden, meist mit Literaturangaben.

Wasielewski, Stabsarzt Dr. von, Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen.

1. Heft: **Untersuchungen über den Bau, die Entwicklung und über die pathogene Bedeutung der Coccidien.** V, 96 S. mit 27 Abb. u. 7 Lichtdrucktafeln (62 Mikrophotogr.). 1904. M. 6.—.
2. Heft: **Untersuchungen über Blutzellenschmarotzer (Hämosporidien).** Mit Zeichnungen und Mikrophotogrammen. IV, 175 Seiten. Mit 26 Abbildungen und 8 Lichtdrucktafeln (70 Mikrophotogr.). 1908. M. 12.—.

Deutsche Medizinische Wochenschrift: Die Wasielewskischen Studien sind um so mehr der Lektüre zahlreicher Ärzte zu empfehlen, als das Interesse für die parasitäre Protozoenkunde zwar rege und weit verbreitet in ärztlichen Kreisen ist, es an Sachverständnis auf diesem schwierigen Gebiete aber noch leider sehr mangelt.

Oefele, Dr. Felix v., Technik der chemischen Untersuchung des menschlichen Kotes. 103 Seiten. 1908. Geb. und mit Schreibpapier durchschossen M. 2.60.

Jeder, der mit Stoffwechseluntersuchungen zu tun hat, wird dieses Buch benutzen müssen, auch der Chemiker.

May, Prof. Dr. W., Die Ansichten über die Entstehung der Lebewesen. Kurze Übersicht nach Volksvorträgen. 2. verm. Aufl. 81 S. 1909. M. 1.50.

Kölnische Zeitung: Diese kleine Schrift, die aus Volksvorträgen des Verfassers hervorgegangen ist, gibt eine kurze, aber vortreffliche, unparteiische Darlegung der Darwinschen Theorie und deren Ausbildung und Veränderung durch andere Forscher bis zur Gegenwart. Im Anhang finden sich kurze Mitteilungen biographischer Art. Man kann dieses Schriftchen aufs wärmste denen empfehlen, die sich über die Grundlehre Darwins und ihre Weiterentwicklung belehren wollen.

